VICRYL* Plus
Suture antibactérienne

Polyglactine 910 tressée traitée

enduite de triclosan

Dossier technique destiné à l'usage des Pharmaciens Hospitaliers

N°: D 215

Ethicon Products
WORLDWIDE
Une division d'ETHICON S.A.S.
a Johnson & Johnson company

*** Nom de marque déposé**

- SOMMAIRE -

1. POURQUOI VICRYL* PLUS ? ..... PAGES 3 à 5
2. CICATRISATION ..... PAGE 6
3. INTERET DU TRICLOSAN ..... PAGES 7 à 9
4. RESISTANCES ..... PAGE 10
5. COMPOSITION ..... PAGE 11
6. MODE D'ACTION ..... PAGE 12
7. INDICATIONS ..... PAGE 13
8. CONTRE-INDICATIONS ..... PAGE 14
9. MODE D'EMPLOI ..... PAGE 15
10. OPERATIONS DE FABRICATION ..... PAGE 16
11. STERILISATION ..... PAGE 17
12. CONTROLES ..... PAGES 18 à 19
13. REGLEMENTATION ..... PAGE 20
14. DONNEES PRECLINIQUES ..... PAGES 21 à 77
    - *SECURITE D'EMPLOI : ETUDES DE BIOCOMPATIBILITE,*
    - *EFFICACITE EQUIVALENTE A VICRYL,*
    - *EFFICACITE ANTIBACTERIENNE*
15. QUESTIONS / REPONSES ..... PAGES 78 à 82
16. BIBLIOGRAPHIE ..... PAGES 83 à 84

Annexe I : Etiquetage
Annexe II : Notice d'utilisation
Annexe III : Déclaration de conformité
Annexe IV : Certificat CE
Annexe V : Certification Assurance Qualité
Annexe VI : Normes Européennes Appliquées

Attention : Ce dossier pharmacien est un document d'information et ne fera pas l'objet d'une mise à jour systématique en cas de modification de la notice ou des certificats. Il n'a donc pas de valeur contractuelle, dans le cadre de la directive 93/42/CEE.

POURQUOI VICRYL* PLUS ?

Épidémiologie :

Deux tiers des infections sur site opératoire sont localisées au niveau de l'incision chirurgicale (Mangram 1999). Les micro-organismes les plus fréquemment isolés au cours d'une infection sur site opératoire sont *S. aureus* et *S. epidermidis* (Rothenburger 2002 ; Mangram 1999 ; Brun-Buisson 2000).

Genèse de l'infection par les sutures :

Il est bien établi que l'introduction de tout corps étranger dans l'organisme, y compris les sutures, augmente la probabilité d'infection. En effet, le nombre de bactéries nécessaire pour provoquer une infection est réduit par un facteur compris entre 10^3 et 10^4 en présence d'une suture (Storch 2002).

Les fils de suture peuvent constituer un vecteur mécanique de migration des bactéries vers la plaie. Ce phénomène peut être renforcé par la capillarité du fil de suture (Chu CC 1984 ; Katz S 1981). Par ailleurs, les interactions entre la suture, l'hôte et les bactéries conduisent à l'adhésion bactérienne sur le dispositif médical, la formation d'un biofilm où les bactéries se trouvent en phase stationnaire de croissance et moins accessibles aux défenses immunitaires de l'hôte et à l'action des antibiotiques.

Malgré le strict respect des règles d'asepsie et les nombreuses mesures d'hygiène entreprises pour diminuer le taux d'infections sur site opératoire, celui-ci reste compris entre < 1 % à > 10 %, selon le type d'intervention chirurgicale. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées chez l'homme sont récapitulées dans le tableau I : *S. aureus* et *S. epidermidis* sont systématiquement isolées.

Par conséquent, une protection locale efficace en inhibant la phase initiale d'adhésion et de contamination de la suture permettrait de réduire le risque d'infection liée à l'implantation de ces dispositifs médicaux.

Bactéries	Peau	Conjonc-tive	Nez	Pharynx	Bouche	Intestins	Urètre	Vagin
Staphylococcus epidermidis	++	+	++	++	++	+	++	++
Staphylococcus aureus	+	±	+	+	+	++	±	+
Streptoccus mitis				+	++	±	+	+
Streptococcus salivarius				++	++			
Streptococcus pneumoniae		±	±	+	+			±
Streptococcus pyogenes	±	±		+	+	±		±
Neisseria sp.		+	+	++	+		+	+
Neiseria meningitidis			+	++	+			+
Escherichia coli		±	±	±	+	++	+	+
Proteus sp.		±	+	+	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa				±	±	+	±	
Haemophilus influenzae		±	+	+	+			
Bifidobacterium bifidum						++		
Lactobacillus sp.				+	++	++		++
Clostridium sp.					±	++		
Corynebacteria	++	+	++	+	+	+	+	+
Mycobactéries	+		±	±		+	+	
Mycoplasmes				+	+	+	±	+

Tableau I : Bactéries les plus fréquemment isolées chez l'homme

VICRYL* Plus :

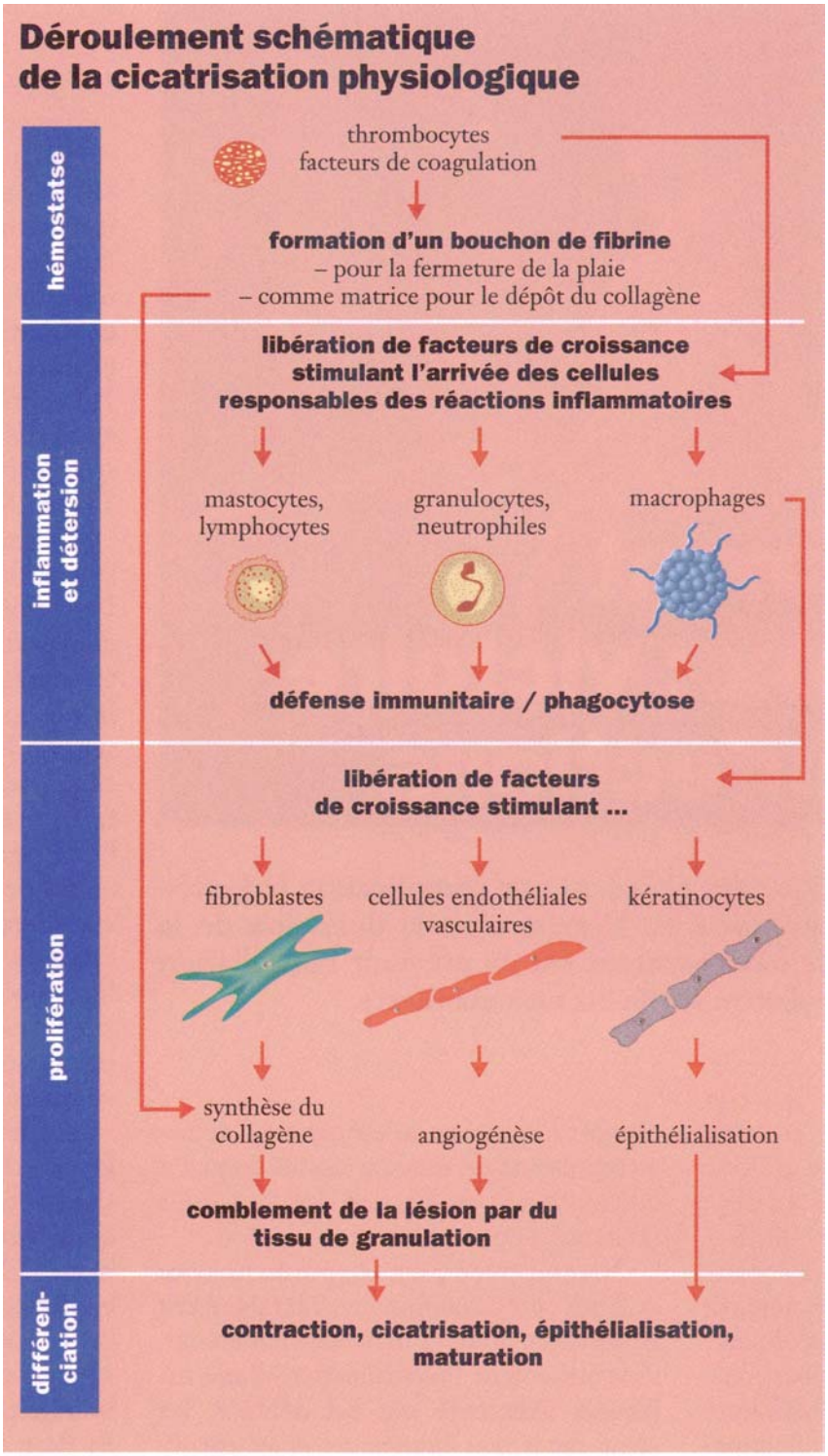
Le fil de suture VICRYL* Plus est une suture chirurgicale synthétique, résorbable et stérile. Il est composé d'acide polyglycolique et d'acide polylactique et est enduit d'un traitement antibactérien : le triclosan. Il protège le fil de suture contre la colonisation bactérienne et prévient ainsi le risque d'infection.

Le triclosan est un antiseptique à large spectre. Il est utilisé, depuis plus de 30 ans, en toute sécurité dans les produits d'hygiène corporelle. L'innocuité du produit a été réévaluée en vue de son utilisation avec un dispositif médical implantable et les résultats des essais ont démontré la biocompatibilité du fil VICRYL* enduit de triclosan (Barbolt 2002 - Annexe). Par ailleurs, l'addition de triclosan au fil VICRYL* ne modifie pas les caractéristiques physiques, ni les performances de la suture (Storch, Scalzo 2002 - Annexe). Il n'a été observé aucune différence significative entre VICRYL* et VICRYL* Plus quant à la cicatrisation des plaies (Storch, Perry 2002 - Annexe)

L'activité antibactérienne de la suture VICRYL* Plus est démontrée par la mise en évidence de zones d'inhibition contre *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. aureus* méti-R (SAMR) et *S. epidermidis* méti-R (SEMR) (Rothenburger 2002 - Annexe).

- CICATRISATION -

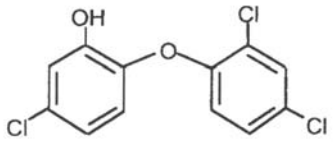
VICRYL* Plus n'altère pas le processus de cicatrisation (Storch, Perry 2002), dont le déroulement est rappelé ci-dessous :



- INTÉRÊT DU TRICLOSAN -

Le triclosan (2,2,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényléther) est un antiseptique non ionique, appartenant à la famille des phénols.

Son innocuité a été démontrée dans de nombreuses études (Barbolt ; Barghava). L'optimisation du procédé de synthèse industrielle a permis de réduire à des taux négligeables les produits intermédiaires : le triclosan utilisé est commercialisé à un haut degré de pureté (Barbolt).



Propriétés physico-chimiques – Incompatibilités :
Le triclosan se présente sous forme d'une poudre cristalline, peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Il est instable en présence de produits chlorés ou oxydants, néanmoins aucune interaction n'a été démontrée avec la Bétadine®.
Par conséquent, le contact de la suture VICRYL* Plus avec des produits contenant des dérivés chlorés ou oxydants, ou des solvants organiques diminue l'efficacité du VICRYL* Plus, par diminution de la concentration en triclosan sur la suture.

Pharmacocinétique :

Le triclosan est absorbé par le tractus gastro-intestinal et par voie cutanée. Sa biodisponibilité est dépendante du pH (pKa= 7,9). L'antiseptique se distribue largement dans l'organisme et se retrouve rapidement sous forme glucuroconjuguée ou sulfoconjuguée. Il est métabolisé par le foie, puis est éliminé par les voies rénale et fécale.
Aucune donnée ne permet d'indiquer que le triclosan s'accumule dans l'organisme, après une administration unique ou répétée (Barbolt 2002 ; Europ Commission 2002).

Mécanismes d'action :

Le triclosan interfère avec la croissance des bactéries selon plusieurs mécanismes.

Aux concentrations bactéricides, le triclosan interagit de façon non spécifique avec les membranes cellulaires. Il en résulte une fuite des constituants cytoplasmiques, incluant le potassium, les nucléotides et les acides aminés (Suller 2000).
A de faibles concentrations bactériostatiques, le triclosan modifie la perméabilité membranaire aux protons et découple la phosphorylation oxydative, inhibant ainsi la croissance cellulaire (Gilbert 2002).
A des concentrations bactériostatiques et sub-bactériostatiques, le triclosan agit de façon spécifique en inhibant l'énoyl acyl carrier protéine réductase, enzyme indispensable à la biosynthèse des acides gras (Heath 1999 ; Levy 1999 ; Mac Murry 1998).

Spectre d'activité :

Le triclosan est un antiseptique à large spectre, actif notamment sur staphylocoques et leurs souches résistantes à la méticilline (Webster J 1994 cf biblio triclosan). Il s'agit d'un antiseptique bactériostatique, qui peut devenir bactéricide à des concentrations élevées.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du triclosan ont été étudiées sur de nombreuses souches bactériennes (Tableau II).

	Bactéries	**CMI (mg/l)**
Gram positif	*Bacillus subtilis*	0,1
	Bacillus cereus	3
	Clostridium botulinum	3
	Clostridium tetanii	3
	Enterococcus faecalis	3 - 10
	Mycobacterium tuberculosis	100
	Staphylococcus aureus	**0,025 - 1**
	Streptocoques du groupe A	1 - 3
	Veillonella parvula	20
Gram négatif	*Bacteroides sp*	10 - 50
	Enterobacter cloacae	0,3
	Escherichia coli	0,1 - 5
	Haemophilus influenzae	33
	Klebsiella pneumonia	0,3
	Proteus mirabilis	0,3
	Pseudomonas aeruginosa	> 100 - > 1000
	Salmonella typhi	0,3
	Serratia marcescens	> 100
Champignons et levures	*Aspergillus niger*	30
	Aspergillus fumigatus	10
	Candida albicans	3

Tableau II : CMI du triclosan (Data Ciba-Geigy ; Barghava 1996 ; Gilbert, McBain 2002; Suller 2000)

le triclosan possède un spectre d'activité adapté pour l'indication retenue, dans la mesure où les bactéries les plus fréquemment isolées, lors des infections sur site opératoire sont *S. aureus* et *S. epidermidis*. Les études des zones d'inhibition ont montré que le fil VICRYL* Plus inhibe la colonisation du fil par *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et leurs souches résistantes à la méticilline (Rothenburger, Spangler 2002).

Les concentrations minimales individuelles de triclosan sur la suture VICRYL* sont comprises entre 55 et 106 ppm et les concentrations maximales moyennes entre 880 et 5350 ppm, en fonction des décimales. Cette concentration est suffisamment efficace pour inhiber la croissance de *S. aureus*, *S. epidermidis*, SAMR et SEMR. Elle procure une marge de sécurité importante, dans la mesure où la concentration de triclosan sur la suture VICRYL* Plus est 29 fois inférieure à celle contenue dans les produits d'hygiène corporelle (Barbolt).

- RESISTANCES -

Le triclosan est un antiseptique à spectre large, actif sur un grand nombre de bactéries.

Certaines souches bactériennes sont naturellement résistantes au triclosan : présence de pompes d'efflux actif ou membrane externe imperméable à l'antiseptique.

Des souches cliniques de *S. aureus* isolées chez des patients ayant été traités quotidiennent par des bains de triclosan ont présenté des CMI plus élevées (2 à 4 mg/l au lieu de 0,025 mg/l à 1 mg/l pour les souches sensibles), toutefois sans perte de sensibilité au triclosan (Cookson BD, Farrelly H 1991). Les mécanismes de résistances impliquent une mutation de FaBI, le gène codant pour l'enoyl acyl carrier protéine réductase (Fan F 2002).
Toutefois, à ce jour, aucune autre étude n'indique de phénomène de résistance au triclosan en pratique clinique, malgré son utilisation depuis plus de 30 ans (European Commission). De plus, le triclosan ayant plusieurs sites d'actions, une augmentation de la CMI n'est pas systématiquement corrélée à une diminution de son activité bactéricide (Beumer (IFH 2000).

Une exposition continue pendant un mois à une concentration de 0,01 mg/l de triclosan ne s'accompagne pas d'une susceptibilité diminuée du *S. aureus* à cet antiseptique, ni aux antibiotiques testés : vancomycine, méticilline, pénicilline, érythromycine, gentamicine et tétracycline (Suller 2000).

- COMPOSITION -

Le fil VICRYL* Plus est une suture chirurgicale synthétique, résorbable et stérile. Ce copolymère est composé à 90 % d'acide polyglycolique et à 10 % d'acide polylactique. Sa formule brute est $(C_2H_2O_2)m$ $(C_3H_4O_2)n$.

Le fil VICRYL* Plus tressé est enduit d'un mélange à parties égales de copolymère d'acide polyglycolique et d'acide polylactique (polyglactine 370) et de stéarate de calcium. La polyglactine 910 et la polyglactine 370, ainsi que le stéarate de calcium, sont non antigéniques et non pyrogènes ; leur résorption s'accompagne d'une réaction inflammatoire légère.

Le fil VICRYL* Plus contient du triclosan, un agent antibactérien, dont la concentration ne dépasse pas 150 µg/m. Le triclosan enduit uniformément le fil de suture VICRYL* sur toute sa longueur.
Le triclosan est conforme à la Pharmacopée Américaine et est commercialisé à un haut degré de pureté dans l'IRGACARE* MP.

Le fil VICRYL* Plus est coloré au cours de la polymérisation par l'addition de colorant violet D&C numéro 2 (index de couleur numéro 60725). Le fil de suture est également disponible incolore. Consulter le catalogue pour plus de renseignements.

Le fil VICRYL* Plus est conforme à la monographie de la Pharmacopée Américaine des sutures résorbables et à la monographie de la Pharmacopée Européenne "Fils résorbables synthétiques tressés stériles" pour la plupart des décimales.

- MODE D'ACTION -

Le fil VICRYL* Plus entraîne initialement une faible réaction inflammatoire se traduisant par une prolifération des cellules du tissu conjonctif. La diminution progressive de la résistance à la traction, ainsi que la résorption du fil VICRYL* Plus se font par hydrolyse, entraînant une dégradation du copolymère en acides glycolique et lactique qui sont assimilés et métabolisés par l'organisme. La résorption entraîne tout d'abord une diminution de la résistance à la traction, puis une disparition du matériau. La résistance à la traction disparaît totalement dans un délai de cinq semaines après l'implantation. Le fil VICRYL* Plus est totalement résorbé au bout de 56 à 70 jours environ.

JOURS D'IMPLANTATION	RESISTANCE RESIDUELLE EN % DE LA VALEUR INITIALE (ENVIRON)
14 jours	75 %
21 jours (Déc. 0,7 et supérieure)	50 %
21 jours (Déc. 0,5 et inférieure)	40 %
28 jours (Déc. 0,7 et supérieure)	25 %

- INDICATIONS -

Les fils VICRYL* Plus sont destinés à la coaptation et/ou la ligature des tissus mous en général, y compris en microchirurgie vasculaire sur des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 2 mm.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des fils VICRYL* Plus en chirurgie cardio-vasculaire, en chirurgie ophtalmologique et en neurochirurgie.

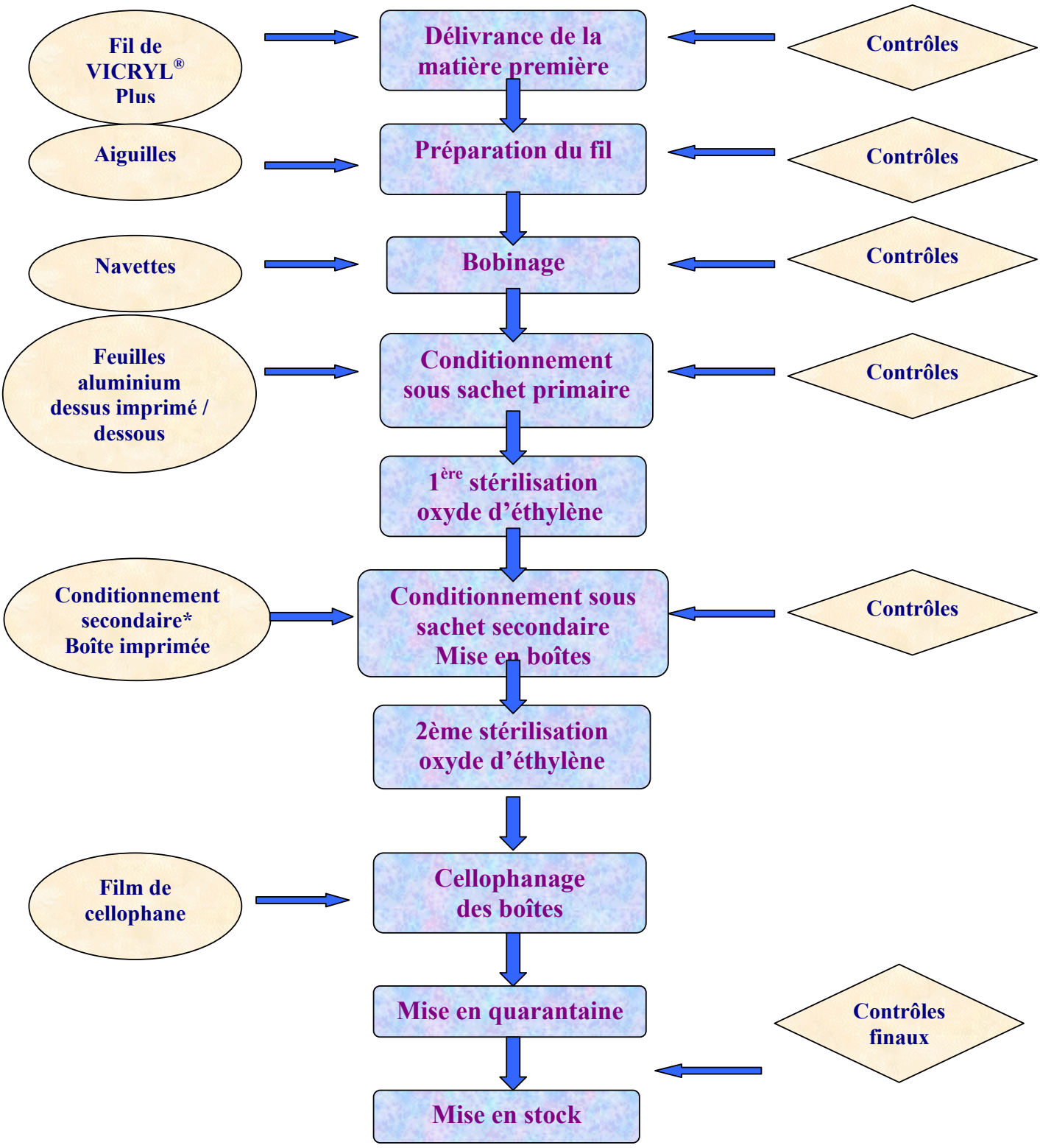
- CONTRE-INDICATIONS -

Le fil VICRYL* Plus, résorbable, ne doit pas être employé pour la coaptation des berges susceptibles d'être soumises à une traction importante.

Le fil VICRYL* Plus ne doit pas être employé chez les patients présentant des réactions allergiques connues au triclosan.

Le choix et la mise en place de la suture sont fonction de l'état du patient, de l'expérience du chirurgien, de la technique chirurgicale retenue, ainsi que de la taille de la plaie.

- OPERATIONS DE FABRICATION -



* en fonction des codes

Le fil de suture VICRYL* Plus est livré stérile. Il est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Les installations ont été qualifiées. Le procédé de stérilisation a été validé en conformité avec la norme EN 550 : *« Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène ».*

Les produits sont étiquetés stérile en conformité avec la norme EN 556 : « *Exigences pour les dispositifs médicaux étiquetés stériles ».*

- CONTRÔLES -

Un ensemble de contrôles est réalisé sur les matières premières utilisées dans la fabrication du VICRYL* Plus.

A chaque stade de fabrication, des contrôles en cours sont effectués. Les lots de produits finis sont testés. Le fil VICRYL* Plus est conforme à la monographie de la Pharmacopée Américaine des sutures résorbables, à la monographie de la Pharmacopée Européenne « Fils résorbables synthétiques tressés stériles » pour la plupart des décimales et aux procédures ETHICON.
Les tests suivants sont réalisés :

Contrôles matière première

- Tests physico-chimiques effectués sur le fil : identification du stéarate de calcium, concentration du triclosan, diamètre du fil, aspect, longueur, couleur, résistance linéaire, résistance au nœud, extractibilité du colorant,
- Tests effectués sur l'aiguille : aspect, résistance à la flexion, test de pénétration, ductilité,
- Contrôles effectués sur le conditionnement : aspect, vérification du certificat fournisseur, absence de tout défaut, corps étrangers …
- Vérification des indications de l'étiquetage des matières premières,
- Vérification de la disponibilité du certificat de contrôle du fournisseur.

Contrôles en cours et finaux

- Emballage :
  - Vérification de la présence de la notice,
  - Vérification de l'intégrité des emballages, de l'absence de tout défaut,
  - Vérification du positionnement du produit dans l'emballage,
  - Vérification des mentions de l'étiquetage,
  - Vérification de la lisibilité des codes barres,
  - Vérification du nombre de sachets par boîtes.

- Suture VICRYL* Plus :
  - Aspect et couleur du fil.
  - Identification, longueur, diamètre, résistance au nœud simple, résistance au sertissage, résistance résiduelle après incubation *in vitro*

➲ Contrôle de la concentration individuelle et moyenne en triclosan :

Diamètre	Concentration individuelle minimale (ppm)	Concentration moyenne maximale (ppm)
USP 0 (Ph. Eur. 3,5)	55	880
USP 2/0 (Ph. Eur. 3)	55	1260
USP 3/0 (Ph. Eur. 2)	68	1990
USP 4/0 (Ph. Eur. 1,5)	68	3010
USP 5/0 (Ph. Eur. 1)	106	5350

➲ Contrôles de la stérilisation : le lot est libéré à l'issue des résultats de tests réalisés sur les indicateurs biologiques et des contrôles paramétriques.

➲ Contrôle du taux d'humidité résiduelle dans le sachet ≤ 1000 µg.

➲ Contrôle du taux d'oxyde d'éthylène résiduel dans le sachet ≤ 100 ppm.

- REGLEMENTATION -

Le VICRYL® Plus est conforme aux exigences de la Directive Européenne 93/42/CEE. Un dossier complet a été soumis à examen : données techniques, fabrication, conformité aux exigences, référentiel normatif, validation de la stérilisation, données de stabilité, données de biocompatibilité, données pré-cliniques et cliniques, auprès de l'organisme habilité BSI (organisme notifié, identifié sous le numéro publié au journal officiel de la Communauté Européenne (JOCE) 086).

Ce dispositif est de classe III conformément à la règle 8 de l'annexe IX de la Directive Européenne 93/42/CEE.

Il est donc disponible avec une notice d'utilisation mentionnant l'ensemble des informations nécessaires à son utilisation en toute sécurité.

L'étiquetage est conforme aux exigences du point 13 de l'annexe I de la Directive Européenne 93/42/CEE.

ETHICON France, division d'ETHICON S.A.S., est certifié ISO 13485 par le G-MED, organisme notifié français. Il est également titulaire d'un certificat de conformité à l'annexe II pour les produits fabriqués en France.

- DONNEES PRE-CLINIQUES -

Récapitulatif des études **VICRYL* Plus**

▮ SÉCURITÉ D'EMPLOI

Le Triclosan est utilisé depuis plus de 30 ans, biocompatibilité démontrée, sans aucune résistance acquise à *Staphylococues Aureus* et *Epidermidis*.

Le Triclosan
Propriétés chimiques
Sécurité d'emploi

Le Triclosan et Dispositifs médicaux
Risques potentiels d'apparition de résistances liées à l'utilisation V+

V+
Etudes de biocompatibilité

V+
Etudes de compatibilité avec la Bétadine®

▮ EFFICACITÉ ÉQUIVALENTE À VICRYL*

V+ présente les mêmes performances techniques que V :
- excellente maniabilité et souplesse
- bonne sécurité des nœuds
- temps de résistance : 35 jours
- pas d'altération du processus de cicatrisation

V+ *in vivo*
Propriétés physiques et fonctionnelles
vs V

V+ *in vivo*
Effets sur la cicatrisation
vs V

▮ EFFICACITÉ ANTIBACTÉRIENNE

- *In Vitro* : zone d'inhibition 25 mm +/- 1 mm
- *In Vivo* :

- permet une réduction de 96,7% du nombre de bactéries,
- efficacité de 48 h, même après 5 à 10 passages du fil à travers les tissus sous-cutanés,
- Inhibition du *S. Aureus, Epidermidis*, SAMR, SEMR.

V+ *in vitro*
Activité antibactérienne
vs V

V+ *in vivo*
Activité antibactérienne
vs V

SECURITE D'EMPLOI : ETUDES DE BIOCOMPATIBILITE :

Les données pré-cliniques relatives à la biocompatibilité de VICRYL® Plus décrites ci-dessous ont été reprises à partir du dossier de marquage CE du VICRYL* et VICRYL® Plus.

Triclosan (IRGACARE* MP)

ESSAI	PRODUIT TESTE	RESULTAT
CYTOTOXICITE		
Contact avec une culture de fibroblastes de souris L929	Triclosan	Non cytotoxique
SENSIBILISATION		
Test de maximisation et test de Buehler chez le cochon d'inde	Triclosan	Non sensibilisant
Patch test chez des volontaires	Triclosan	Non sensibilisant
TOXICITE AIGUE		
Exposition orale : souris, rat et chien	Triclosan	3 750 mg/kg < DL_{50} < 5 000 mg/kg Non toxique
Exposition cutanée : pansement occlusif appliqué au lapin	Triclosan	DL_{50} > 9 300 mg/kg
Injection sous-cutanée chez le rat	Triclosan	DL_{50} > 14 700 mg/kg
TOXICITE SUBCHRONIQUE		
Administration orale chez : le rat, le chien, le hamster*, le babouin, le lapin. * Métabolisme similaire à celui de l'Homme	Triclosan	Dose sans effet / Facteur de sécurité 50 mg/kg 16,667 12,5 mg/kg 4,167 75 mg/kg 25,000 30 mg/kg 10,000 3 mg/kg 1,000
TOXICITE CHRONIQUE / CARCINOGENICITE		
Administration orale chez le rat : 3000 ppm/j de triclosan pendant 2 ans	Triclosan	Non carcinogène
Administration chez le hamster	Triclosan	Dose sans effet : 75 mg/kg Non carcinogène
GENOTOXICITE		
Test d'Ames	Triclosan	Non mutagène
Etude sur lymphomes de souris	Triclosan	Non mutagène
Test d'aberration chromosomique	Triclosan	Non mutagène
TERATOGENICITE		
Etude de la toxicité sur la reproduction chez le rat	Triclosan	Absence d'effet sur la fonction reproductive Non tératogène
PYROGENICITE		
Test de pyrogénicité	Triclosan	Non pyrogène

VICRYL*

Le tableau ci-dessous indique les études réalisées sur le VICRYL* et les tests requis par la norme ISO 10993-1, conformément à la nature du dispositif et aux sites d'implantation définis au travers des indications de la suture.

Tests possibles	Tests requis	Tests réalisés
Cytotoxicité	Oui	Oui
Sensibilisation	Oui	Oui
Irritation	Oui	Oui
Toxicité systémique aiguë	Oui	Oui
Toxicité subaiguë	Oui	Non
Génotoxicité	Oui	Non
Implantation	Oui	Oui
Hémocompatibilité	Oui	Oui
Toxicité chronique	Oui	Non
Carcinogénicité	Oui	Non

Le VICRYL* répond aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE. Sa sécurité d'emploi est démontrée au travers d'une utilisation clinique de plus de 30 ans. Par conséquent, il n'a pas été nécessaire de réaliser rétrospectivement les essais de toxicité subaiguë, génotoxicité, toxicité chronique et carcinogénicité, conformément à la norme ISO 10993-1 - Evaluation biologique des dispositifs médicaux (Partie 1 : Lignes directrices pour le choix des essais).

Tous les tests réalisés sont conformes aux exigences de la norme ISO 10993 – Evaluation biologique des dispositifs médicaux.

Afin d'évaluer la biocompatibilité du VICRYL*, les tests suivants ont été réalisés :
- Cytotoxicité,
- Sensibilisation,
- Irritation,
- Toxicité aiguë,
- Implantation dans le muscle et l'œil,
- Hémocompatibilité (extrait et contact direct),
- Pyrogénicité.

ESSAI	PRODUIT TESTE	RESULTAT
CYTOTOXICITE		
Contact direct du VICRYL* avec une culture de fibroblastes de souris L929	VICRYL*	Non cytotoxique
SENSIBILISATION		
Extraits dans du chlorure de sodium et dans l'huile de sésame injectés par voie intra-dermique à des cobayes	VICRYL*	Non sensibilisant
IRRITATION / REACTION CUTANEE		
Test d'irritation intra-cutanée chez le lapin	VICRYL*	Non irritant
TOXICITE AIGUE		
Extraits administrés par voies IV et intra-péritonéale chez la souris	VICRYL*	Absence d'effet toxique
IRRITATION OCULAIRE		
Test d'irritation oculaire chez le lapin	VICRYL*	Non irritant
IMPLANTATION		
Evaluation de la réaction tissulaire après implantation intra-musculaire chez le rat	VICRYL*	Absence de réaction Résorption complète après 70 jours d'implantation
HEMOCOMPATIBILITE		
Essai d'hémocompatibilité sur des globules rouges de lapins par extraction	VICRYL*	Non hémolytique
Essai d'hémocompatibilité sur des globules rouges de lapins par contact direct	VICRYL*	Non hémolytique
PYROGENICITE		
Essai de pyrogénicité sur lapin	VICRYL*	Non pyrogène

REFERENCES DES ETUDES UTILISEES :

Cytotoxité :
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0110

Sensibilisation :
- Rapport d'étude Ethicon n° 93-0905

Irritation :
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0086

Toxicité systémique aiguë
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0088

Implantation :
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0064
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0045

Hémocompatibilité :
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0089
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0090

Pyrogénicité :
- Rapport d'étude Ethicon n° 94-0087

CONCLUSION :

VICRYL* est conforme aux spécifications.

VICRYL* enduit de triclosan

Dans les études résumées ci-dessous, la biocompatibilité de la suture VICRYL* enduite de triclosan a été évaluée avec une concentration maximale de triclosan (150 µg/m, soit une concentration comprise entre 880 et 5350 ppm, en fonction des décimales) (Barbolt 2002).

ESSAI	PRODUIT TESTE	RESULTAT
CYTOTOXICITE		
Contact direct du VICRYL* enduit de triclosan avec une culture de fibroblastes de souris L929	VICRYL* enduit de triclosan	Non cytotoxique
IRRITATION / REACTION CUTANEE		
Test d'irritation intra-cutanée chez le lapin	VICRYL* enduit de triclosan	Non irritant
IMPLANTATION		
Évaluation de la réaction tissulaire après implantation dans le muscle glutéal du rat	VICRYL* enduit de triclosan	Réaction inflammatoire minimale à légère, comparable aux autres sutures. Résorption complète après 70 jours d'implantation
PYROGENICITE		
Essai de pyrogénicité sur lapin	VICRYL* enduit de triclosan	Non pyrogène

VICRYL* Plus répond aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE.

Tous les tests réalisés sont conformes aux exigences de la norme ISO 10993 – Evaluation biologique des dispositifs médicaux.

Conclusion :

VICRYL* Plus n'est pas cytotoxique, est non irritant et apyrogène. Il est biocompatible avec l'organisme.

EFFICACITE EQUIVALENTE A VICRYL :

EFFICACITE ANTIBACTERIENNE :

(voir articles ci-après)

Étude expérimentale de l'efficacité antibactérienne du fil de suture VICRYL* Plus chez le cobaye exposé à Staphylococcus aureus

Mark L. Storch[1], Stephen J. Rothenburger[1] et Gabriel Jacinto[1]

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Cette étude a évalué l'efficacité antibactérienne du fil de suture VICRYL* Plus dans la prévention de la colonisation bactérienne du fil, après une exposition directe *in vivo* à un inoculum de *Staphylococcus aureus* chez le cobaye.

MÉTHODES

Un fil de suture témoin (4-5 cm) et un fil de suture test (4-5 cm) étaient implantés à l'aide d'un cathéter de calibre 20 G dans le tissu sous-cutané paravertébral (fil témoin à gauche de la colonne vertébrale et fil test à droite de celle-ci, séparés par une distance de 5 cm environ) chez 16 cobayes Hartley femelles (300-400 g). Chaque site d'implantation était exposé directement à un inoculum de 5 x 104 CFU de *Staphylococcus aureus* au moyen du cathéter. Le fil à l'étude était un fil de suture VICRYL* Plus (2-0, coloré), tandis que le fil témoin était un fil de suture VICRYL* (fil de suture en polyglactine 910) (2-0,incolore). Les fils de suture étaient retirés au bout de 48 heures et une numération bactérienne était pratiquée.

RÉSULTATS

La croissance bactérienne était significativement différente entre les deux groupes ($p < 0,05$) 48 heures après l'implantation des fils. La densité moyenne de la population bactérienne à 48 heures a été de 559 CFU au niveau des fils à l'étude contre 16 831 CFU au niveau des fils témoins. Le fil de suture VICRYL* Plus a donc permis d'obtenir une réduction de 30,5 fois (96.7 %) du nombre de bactéries par rapport au fil de suture classique VICRYL*.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude démontrent que le fil de suture VICRYL* Plus inhibe la colonisation bactérienne du fil après une exposition directe *in vivo* à *S. aureus* dans un modèle expérimental, chez le cobaye.

■ En dépit des progrès constants des règles et des techniques d'asepsie chirurgicale, les staphylocoques sont fréquemment impliqués dans les tableaux d'infection du site chirurgical (ISC). Les staphylocoques sont les germes les plus fréquemment rencontrés au cours des infections liées aux dispositifs médico-chirurgicaux (1). Il est bien établi que les espèces coagulase positive, telles que *S. aureus*, et les espèces coagulase négative, telles que *S. epidermidis*, font partie de la flore commensale cutanée et peuvent facilement surinfecter les plaies, mais la physiopathologie des ISC au cours des interventions "aseptiques" ou "aseptiques avec contamination" reste à élucider. La grande majorité des interventions chirurgicales appartient à l'une ou l'autre de ces deux catégories, de sorte que ces infections constituent un problème majeur.

Les infections, qui apparaissent au niveau d'un champ opératoire présumé stérile, sont liées aux interactions entre une population bactérienne de faible densité et les tissus dévitalisés et/ou les corps étrangers (implants médico-chirurgicaux par exemple) qui permettent la prolifération bactérienne même en présence d'antibiotiques et malgré les mécanismes de défense de l'hôte (2,3). La première description de ce phénomène a été présentée en 1957 dans les études bien connues d'Elek et Conen (4) qui ont procédé à l'injection intradermique et sous-cutanée d'isolats de *Staphylococcus pyogenes* au niveau de l'avant-bras et de la cuisse chez des volontaires sains. En l'absence de corps étranger, une abcédation des parties molles a été obtenue après exposition à 106-107 *S. pyogenes*, alors que des abcès similaires ont été observés après exposition à seulement 102 bactéries en présence d'un fil de suture. Ces données permettent de conclure à une multiplication de la virulence par un facteur" d'au moins 10.000" en présence d'un implant. D'autres études chez l'animal ont confirmé cette vulnérabilité particulière de l'organisme vis-à-vis d'un inoculum staphylococcique de faible densité en présence d'un corps étranger (fil de suture, implant métallique ou en polymère), même lorsqu'il s'agit de souches peu virulentes (5,6,7,8).

Outre l'abaissement par les implants médico-chirurgicaux du seuil de la densité bactérienne nécessaire à l'induction d'une ISC, les fils de suture peuvent constituer un vecteur mécanique de migration des bactéries vers la plaie chirurgicale. Ce phénomène mécanique peut être renforcé par la capillarité du fil de suture (9,10).

Des données récentes obtenues *in vitro* ont montré que le fil de suture VICRYL* Plus (Ethicon, Somerville, NJ, USA) exerce une activité antibactérienne permettant de prévenir *in vitro* la colonisation par *S. aureus* et *S. epidermidis* (11). L'étude présentée ici a évalué l'efficacité du fil de suture VICRYL* Plus dans la prévention de la colonisation bactérienne du fil en cas d'exposition directe à une inoculation de *Staphylococcus aureus in vivo*.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Fils de suture

Le fil à l'étude était constitué d'un fil de suture antibactérien VICRYL* Plus (2-0, coloré), numéro de lot PX1153, code produit J333H. Le fil témoin était un fil de suture VICRY* Plus (en polyglactine 910) (2-0, incolore), numéro de lot QJ7704, code produit J443H. Les fils de suture étaient fournis dans des sachets aluminium unitaires, pelables et stériles. Ils étaient conservés à température ambiante (20 à 25C°).

Micro-organismes et conditions de culture

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), American Type Culture Collection (ATCC) 6538, a été choisi comme bactérie d'exposition. Une culture mère de ce micro-organisme était préparée dans du bouillon de trypticase soja à 37°C pendant 24 heures. L'inoculum final était obtenu après dilution séquentielle de la culture mère dans du sérum physiologique pour obtenir une concentration finale de 5 x 10^4 CFU/0,5 ml. La densité de l'inoculum était vérifiée par la numération des germes viables sur la gélose au trypticase soja (inoculum témoin).

Animaux d'expérimentation

L'étude utilisait des cobayes Hartley albinos femelles ((HA)-BR) en bonne santé, pesant 300 à 400 grammes (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA, USA). Les cobayes étaient gardés dans des cages individuelles de dimensions appropriées, sous un cycle d'illumination de 12/24 h avec un accès libre à la nourriture et à la boisson (Purina Lab Diet 5025 Guinea Pig ; PMI Nutrition, Richmond, IN, USA). Tous les animaux de l'étude étaient acclimatés pendant au moins 7 jours avant l'intervention chirurgicale (J 0). Les animaux étaient laissés à jeun pendant une nuit avant l'intervention mais sans restriction hydrique. Les animaux étaient traités conformément à la réglementation précisée par la loi sur le bien-être des animaux de l'USDA (CFR 9, parties 1, 2 et 3) (12) et aux recommandations énoncées dans le document intitulé The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (13).

Implantation des fils de suture

Après la pesée, les animaux étaient anesthésiés par de l'isoflurane administré en chambre d'inhalation (Baxter Pharmaceutical Products, Inc., Deerfield, IL, USA), au moyen de masques individuels. Avant l'intervention, tous les animaux recevaient un analgésique (Buprenex ; Reckitt & Colman, Inc. Richmond, VA, USA) par voie sous-cutanée à raison de 0,025 mg/kg. La totalité de la face dorsale comprise entre la région cervicale et le territoire lombosacré était rasée à l'aide d'une tondeuse électrique. Les territoires paravertébraux compris entre la région cervicale et la région lombaire étaient nettoyés à l'alcool et séchés avec des compresses stériles. Les animaux anesthésiés et prêts pour l'intervention étaient mis en décubitus ventral sur la table d'opération.

Chaque animal recevait deux implants sous-cutanés de fils de suture : le fil témoin à gauche de la colonne vertébrale et le fil test à droite de celle-ci, à une distance de 5 cm de l'autre fil. Les fils de suture était implantés à l'aide d'un cathéter de calibre 20 G (Terumo Medical Corporation, Elkton, MD, USA) introduit sous la peau dans le territoire caudal, en restant aussi près que possible de la surface cutanée et en avançant le cathéter sur une distance de 4 à 5 cm avant de ménager un orifice de sortie. Après le retrait du trocart, le fil de suture était introduit dans l'embase du cathéter jusqu'à ce qu'il soit visible à l'extrémité distale. Le cathéter restant en place sous la peau, le fil de suture était coupé aux deux extrémités du cathéter et l'inoculum de *S. aureus* était délivré dans un volume de 0,5 ml au moyen d'une seringue stérile raccordée à l'embase du cathéter jusqu'à ce que le contenu de la seringue perle à l'extrémité distale du cathéter. Le cathéter était tiré légèrement en arrière et l'orifice de sortie était fermé au moyen de la colle cutanée DERMABOND3 (Closure Medical, Raleigh, NC, USA). Le reliquat contenu dans la seringue stérile était injecté au cours du retrait du cathéter. Le fil de suture était coupé au ras de la surface cutanée. L'orifice d'entrée du cathéter était fermé par la colle cutanée DERMABOND.

Définition des groupes

Dans le cadre de cette étude de 48 heures, 16 cobayes ont reçu un implant du fil de suture témoin et un implant du fil de suture test pour inoculation et évaluation.

Numération bactérienne

Le fil de suture explanté était homogénéisé dans un broyeur. L'homogénat était mis en culture en utilisant les techniques standard de dilution et de culture sur gélose, dans un milieu comportant du sérum physiologique et du Tween 80 (2,5 ml/l), de la lécithine (0,35 g/l) et de la gélose Letheen de neutralisation. Les plaques de gélose étaient mises à incuber à 37 °C. Le nombre de germes viables au niveau de chaque site d'implantation était déterminé par numération au niveau des plaques et enregistré en indiquant le nombre de CFU/site d'implantation.

Méthodes statistiques

Le test d'Anderson-Darling a été utilisé pour vérifier que les données répondaient à la loi normale et le test *t* de Student pour données appariées a été utilisé pour évaluer la significativité statistique. Le seuil de significativité était fixé à une valeur de $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Observations macroscopiques

48 heures après l'implantation des fils de suture, une réaction hémorragique sous-cutanée d'intensité faible à modérée a été constatée au niveau de 14 des 16 sites d'implantation du fil témoin, tandis qu'une réaction hémorragique modérée a été observée dans 3 des 16 sites d'implantation du fil de suture à l'étude. La présence de pus a été observée à l'examen macroscopique des tissus adjacents à 6 des 16 implants témoins contre 0 des 16 sites de l'implant à l'étude.

Numération bactérienne

Les résultats de la numération bactérienne sont présentés dans le Tableau 1. L'inoculum témoin a induit une densité bactérienne de 2,1 x 10^4 CFU/0,5 ml. Au niveau des fils à l'étude exposés à un inoculum de 10^4 CFU, la densité bactérienne au

TABLEAU 1

Numération bactérienne après exposition directe in vivo du fil de suture antibactérien VICRYL* Plus et du fil de suture VICRYL* classique : données brutes et après transformation logarithmique (CFU).

DONNEES BRUTES (CFU)			TRANSFORMATION LOGARITHMIQUE (CFU)	
Animal n°	Fil à l'étude (VICRYL* Plus)	Fil témoin (VICRYL*)	Fil à l'étude(VICRYL* Plus)	Fil témoin (VICRYL*)
1	730	13 900	2,86	4,14
2	190	3 000	2,28	3,48
3	9	4 200	0,95	3,62
4	160	510	2,20	2,71
5	62	620	1,79	2,79
6	29	2 300	1,46	3,36
7	23	560	1,36	2,75
8	< 10	11 400	0,00	4,06
9	< 10	55 000	0,00	4,74
10	179	1 090	2,25	3,04
11	630	2 040	2,80	3,31
12	65	470	1,81	2,67
13	6 400	148 000	3,81	5,17
14	126	4 900	2,10	3,69
15	285	11 300	2,45	4,05
16	34	10 000	1,53	4,00
moyenne	551	16 831	1,85	3,60

VICRYL* Plus : fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan ; VICRYL* : fil de suture en polyglactine 910

bout de 48 h se situait entre 10 et 6 400 CFU avec une moyenne de 559 CFU. En revanche, les fils témoins exposés à une densité bactérienne de 10^4 CFU ont présenté une persistance de la densité bactérienne se traduisant par une numération de 470 à 148 000 CFU, soit 16 381 CFU en moyenne. Les tests de normalité évaluent l'hypothèse nulle (H0) selon laquelle les données sont réparties selon une distribution normale. Si la valeur de *p* calculée par le test est inférieure au niveau de risque retenu, l'hypothèse nulle doit être rejetée et on doit alors conclure que les variables n'obéissent pas à une distribution normale. Le test d'Anderson-Darling a confirmé la distribution normale des données concernant les fils de suture témoins et testés (valeurs de $p > 0,05$). Dans un deuxième temps, les données ont fait l'objet d'une recherche de la significativité au moyen du test *t* de Student pour données appariées. Ces analyses ont permis de conclure à une différence significative entre les moyennes ($p < 0,05$) en utilisant un intervalle de confiance à 95 %. Il apparaît donc que le fil de suture VICRYL* Plus diminue significativement le pouvoir de colonisation de *S. aureus* par rapport au fil témoin.

DISCUSSION

La présence d'un corps étranger au sein des plaies chirurgicales entraîne une diminution significative du seuil de densité bactérienne capable d'induire une infection. En raison de leur large utilisation en vue de la fermeture des incisions, les fils de suture sont les corps étrangers les plus fréquemment rencontrés dans ces tableaux infectieux : ils sont retrouvés dans la quasi-totalité des interventions chirurgicales majeures et peuvent induire la prolifération de faibles inoculums bactériens, inaccessibles aux mécanismes de défense de l'hôte (2). Parmi les facteurs responsables de ce phénomène, nous pouvons citer certaines enductions organiques de corps étrangers (14), l'adhérence des bactéries aux fils de suture (15), les effets locaux sur les mécanismes de défense de l'hôte (16) et la formation d'un glycocalyx bactérien (17). Il a également été avancé que la structure multifilamenteuse des fils de suture constituait un obstacle pour les cellules immunitaires de l'hôte qui ne pourraient atteindre les bactéries situées en profondeur, entre les tresses de la suture (18). Les bactéries, qui peuvent proliférer le long d'une suture, pourraient alors envahir les tissus adjacents. En outre, les bactéries colonisant un fil de suture sont moins sensibles au traitement antibiotique (19). Aucune donnée clinique n'indique que les implants médicaux provoquent en eux-mêmes une infection, mais, une fois colonisés par des bactéries, les fils de suture peuvent exacerber le processus infectieux en raison de leur simple présence dans l'organisme.

Les analyses *in vitro* des zones d'inhibition liées à l'activité antibactérienne du fil de suture VICRYL* Plus ont conclu à une efficacité constante de cette activité antibactérienne vis-à-vis de *S. aureus* et de *S. epidermidis,* immédiatement après l'extraction du produit de son conditionnement, après 24 h d'immersion du fil de suture dans l'eau et après 7 jours d'immersion. Cette efficacité a également été confirmée vis-à-vis de souches résistantes à la méticilline, au niveau de nœuds du fil de suture exposés de façon répétée à un inoculum bactérien, de nœuds inoculés en profondeur dans la gélose et après plusieurs passages intra-tissulaires du fil (11). La nouvelle technique d'implantation du fil de suture utilisée dans la présente étude devait permettre une implantation stérile du fil dans le tissu sous-cutané et une administration concomitante, au cours du même geste, d'un inoculum bactérien de densité connue. Les données *in vitro* ayant fait la preuve de l'inhibition de la colonisation bactérienne du fil de suture VICRYL* Plus, il était essentiel de confirmer cette constatation lors d'une exposition directe *in vivo.* Même après cette exposition directe, le fil de suture VICRYL* Plus a permis d'obtenir une réduction de 1,75 log, soit 98,2 %, de la population

bactérienne par rapport au fil classique VICRYL*. La somme importante de données expérimentales *in vitro* concernant le fil VICRYL* Plus exposé à *S. epidermidis*, à *S. aureus* résistant à la méticilline (SAMR) et à *S. epidermidis* résistant à la méticilline (SEMR) et la réponse excellente observée sous ces différentes modalités d'exposition bactérienne (11) laissent espérer une activité antibactérienne *in vivo* comparable, telle que nous l'avons observée vis-à-vis de *S. aureus,* et vis-à-vis de ces autres micro-organismes. D'autres études *in vivo* de l'exposition à *S. epidermidis*, aux SAMR et aux SEMR seront nécessaires pour valider cette assertion.

La limite du modèle utilisé dans cette étude est que la récupération des fils de suture s'accompagne inévitablement de dépôts minimes de tissus et/ou de liquides organiques provenant du site d'implantation. La récupération et la numération bactériennes au terme de l'étude ont donc pu être faussées par la présence de bactéries qui n'étaient pas directement au contact du fil de suture VICRYL* Plus. Cette circonstance a pu entraîner un biais de surestimation dans la numération des bactéries.

Par rapport à la densité initiale de l'inoculum bactérien, la présence du fil de suture classique VICRYL* n'a pas entraîné d'augmentation de la population bactérienne, mais aucun élément n'a suggéré une inhibition de la prolifération bactérienne par ce fil de suture. Cette observation suggère que l'inhibition de la colonisation bactérienne du fil de suture VICRYL* Plus, due à ses propriétés antibactériennes, a permis de diminuer la densité bactérienne dans ce modèle animal.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude montrent que le fil de suture VICRYL* Plus inhibe la colonisation bactérienne des fils à la suite d'une exposition directe *in vivo* à *S. aureus*.

[1] ETHICON, Inc. Somerville, NJ, USA.

[2] Les noms de produit en majuscules sont des marques déposées de ETHICON Inc.

*** Noms de marque.**

RÉFÉRENCES

1. *Hirshman HP, Schurman D, Kajiyama G. Penetration of Staphylococcus aureus into sutured wounds. J. Orthopaedic Research 1984;2:269-271.*
2. *Kaiser AB, Kernodle DS, Parker RA. Low-inoculum model of surgical wound infection. J. Infectious Diseases 1992;166:393-399.*
3. *Chuard C, Lucet JC, Rohner P, et al. Resistance of Staphylococcus aureus recovered from infective foreign body in vivo to killing by antimicrobials. J. Infectious Diseases 1991;163:1369-1373.*
4. *Elek SD, Conen PE. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man: a study of the problems of wound infection. Br. J. Experimental Pathology 1957;38:573-586.*
5. *Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: Description and characteristics of an animal model. J. Infectious Diseases 1982;146:487-497.*
6. *Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Experimental foreign body infections in mice challenged with slime-producing Staphylococcus epidermidis. Infection and Immunity 1983;40:407-410.*
7. *Vaudaux P, Grau GE, et al. Contribution of tumor necrosis factor to host defense against staphylococci in a guinea pig model of foreign body infections. J. Infectious Diseases 1992;166:58-64.*
8. *Zimmerli W. Experimental models in the investigation of device related infections. Br. S. Antimicrobial Therapy 1993;31:97-102.*
9. *Chu CC, Williams DF. Effects of physical configuration an chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. Am. J. Surgery 1984;147:197-204.*
10. *Katz S, Izhar M, Mirelman D. Bacterial adherence to surgical sutures. Ann. Surgery 1981;194:35-41.*
11. *Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkely, D. In vitro evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. Surgical Infections 2002;3: S-79-87.*
12. *CFR (Code of Federal Regulations), Title 9; Parts 1, 2, and 3 (Docket No.89-130). Federal Register 1989; 54: No.168) and 9CFR Part 3 (Docket No. 90-218). Federal Register 1991; 56: No. 32.*
13. *Committee on the Care and Use of Laboratory Animals, Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publ. No. 86-23. Bethesda, Maryland: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1985.*
14. *Waldvogel FA, Vaudaux PE, Pittet D, Lew PD. Perioperative antibiotic prophylaxis of wound and foreign body infections; microbial factors affecting efficacy. Rev. Infectious Diseases 1991;18:782-789.*
15. *Peters G, Locci R, Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices. Zentralbl. Bakteriol. 1981;173:35-41.*
16. *Dougherty SH. Pathobiology of infection in prosthetic devices. Rev. Infectious Diseases 1988;10:1102-1117.*
17. *Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. Sci. American 1978; 238:86-96.*
18. *Hirko MK, Lin PH, Greisler HP, Chu CC. Wound closure biomaterials and devices. XIII. Biological properties of suture materials, text, 1997;269.*
19. *Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation be ween in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. J. Infectious Diseases 1990 ; 162:96-102.*

Effets d'une suture antibactérienne : VICRYL* Plus. Étude de 28 jours sur la cicatrisation de plaies cutanées, linéaires chez le cobaye

Mark Storch[1], Larry C. Perry[2], Jeffrey M. Davidon[3] et James J. Ward[4]

RÉSUMÉ

GÉNÉRALITÉS

Cette étude a évalué sur une période de 28 jours les effets d'une suture de polyglactine 910 enduite de triclosan sur la réponse tissulaire et la cicatrisation de plaies linéaires pratiquées sur toute l'épaisseur de la peau dans un modèle de cobaye glabre.

MÉTHODES

La résistance de la plaie *in situ* a été analysée et les effets histopathologiques sur la réponse tissulaire et la cicatrisation de la plaie ont été évalués. Quatre plaies de 1,9 cm ont été effectuées en incisant la peau sur toute son épaisseur au niveau de la région dorso-latérale (deux à gauche et deux à droite, séparées d'approximativement 3 cm l'une de l'autre) chez 40 cobayes glabres mâles Hartley (400 à 500 g). Une portion de suture de 1,9 cm a été implantée dans chaque incision sur toute sa longueur ; la fermeture définitive étant réalisée par des points séparés en fil de nylon 3-0. Le matériel évalué était un fil de suture en polyglactine 910 2-0 enduit de triclosan et le matériel témoin était un fil de suture VICRYL* 2-0 (suture de polyglactine 910). Aux jours 3, 7, 14 et 28 après l'implantation (n = 10 pour chaque temps d'évaluation), les poids corporels étaient enregistrés, des échantillons tissulaires étaient prélevés et des mesures de la force de rupture étaient effectuées.

RÉSULTATS

Il n'a été observé aucune différence significative ($P > 0,05$) concernant la force de rupture entre les deux groupes, quels que soient les temps d'évaluation. Les forces de rupture (mm Hg) des sutures enduites de triclosan ont été respectivement de 95,8 (jour 3), 268,8 (jour 7), 542,6 (jour 14), et 633,8 (jour 28). La réponse tissulaire a été comparable avec les deux sutures. Il n'a été observé aucune différence significative ($P > 0,05$) en terme de cicatrisation des plaies ; cette dernière étant évaluée à partir de la réponse cellulaire, de la formation du collagène et de son orientation.

CONCLUSION

Les tests biomécaniques *in vivo* et les résultats histologiques observés n'ont mis en évidence aucune anomalie de la cicatrisation des plaies.

■ Un composant essentiel du succès d'une intervention chirurgicale est la fermeture saine, résistante et complète des sites d'incision. Le processus de cicatrisation d'une plaie ou d'une incision fait intervenir des mécanismes cellulaires et moléculaires bien régulés qui débutent au moment de la lésion tissulaire et se terminent plusieurs semaines ou plusieurs mois après par la formation d'un tissu complètement régénéré. Parmi les nombreuses définitions déjà proposées, la cicatrisation des plaies peut être considérée comme le processus de réparation d'un tissu lésé entraînant la restauration de la contiguïté des cellules de ce tissu et la réorganisation des substances du tissu mésodermique en cicatrice [1]. Il existe divers types de plaies et plusieurs méthodes pour les refermer, mais les phases du processus de cicatrisation sont pratiquement invariables : inflammation, prolifération cellulaire, formation de tissu conjonctif, contraction puis remodelage de la plaie [1]. Ce processus est parfois réduit à trois étapes : phase préparatoire ou de latence, phase fibroblastique et maturation [2].

La phase initiale de la cicatrisation est l'inflammation qui comprend l'hémostase et la libération de médiateurs vasoactifs et chimiotactiques. Les neutrophiles sont les premières cellules colonisant le site de la plaie ; ils sont suivis par les lymphocytes et les macrophages circulants. Ces leucocytes apportent leurs médiateurs chimiques respectifs au niveau de la plaie. Une prolifération cellulaire se déroule ensuite en réponse aux phénomènes biochimiques dynamiques se déroulant *in situ*. La phase de prolifération comprend une angiogenèse (restauration de l'apport sanguin), une prolifération des fibroblastes et une épithélialisation. Les fibroblastes commencent à apparaître dans la plaie environ deux jours après la lésion, suivis par les cellules épithéliales en environ trois à cinq jours si la lésion est superficielle. La formation de tissu conjonctif intervient lorsque les fibroblastes nouvellement arrivés commencent à sécréter du collagène et d'autres composés de la matrice interstitielle. La vitesse de synthèse du collagène atteint son maximum au cours de la première ou des deux premières semaines suivant la lésion, mais, après deux semaines, la résistance réelle de la lésion en cours de réparation est ≤ 10 % de sa valeur initiale. En trois à quatre semaines, la résistance augmente jusqu'à environ 25 % et plusieurs mois plus tard, elle atteint 70 % à 80 % de la résistance finale. La phase de contraction de la plaie peut commencer à la fin de la première ou de la seconde semaine lorsque les myofibroblastes pénètrent dans la plaie et commencent à tirer les structures adjacentes plus près les unes des autres. Au cours de cette phase, les liaisons réticulaires du collagène

se multiplient. La phase finale, le remodelage, commence après environ trois semaines et se poursuit pendant plusieurs mois à plusieurs années. Au cours du remodelage, la réticulation du collagène s'intensifie, la collagénase détruit l'accumulation excessive de collagène, les capillaires sont résorbés et la teneur en eau de la plaie diminue [1].

La cicatrisation de la plaie peut être entravée par une infection [3-6], une immunodépression [7], un diabète [8,9], la présence de corps étrangers, une ischémie, des radiations, des toxines, un âge avancé, des carences nutritionnelles et de nombreux autres facteurs [10]. La surinfection d'une plaie prolonge le processus inflammatoire et retarde la phase de cicatrisation. D'ailleurs, les infections constituent la principale cause de non cicatrisation des plaies [1].

Cette étude a été conçue pour évaluer pendant une période de 28 jours les effets d'une suture en polyglactine 910 enduite de triclosan sur la cicatrisation de plaies linéaires pratiquées sur toute l'épaisseur de la peau d'un modèle de cobaye glabre. La résistance des plaies *in vivo* a été mesurée, et les effets sur la réponse tissulaire et la cicatrisation des plaies ont été évalués par histopathologie. L'étude ne visait pas à évaluer l'efficacité antibactérienne du triclosan, mais plutôt à déterminer si la cicatrisation de la plaie était entravée par l'association du triclosan à la suture de polyglactine 910.

Le modèle du cobaye glabre a été choisi pour faciliter l'identification d'une réponse irritante ou inflammatoire qui aurait pu être masquée chez des animaux pourvus de poils. Dans ce modèle, les matériaux expérimentaux et de contrôle ont été administrés par implantation sous-cutanée, puisqu'il s'agit du mode d'utilisation prévu chez l'homme.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sutures

Le fil de suture témoin était une suture de polyglactine 910 2-0 (colorée) (numéro de lot PG7940, code produit J453H). La suture testée (expérimentale) était une suture de polyglactine 910 2-0 enduite de triclosan (incolore) (numéro de lot PX0676). Les deux types de sutures ont été fournis par les laboratoires Ethicon (Somerville, New Jersey, USA). Les sutures étaient présentées dans des sachets unitaires en aluminium, stériles et conservés à température ambiante (20 à 25 °C).

Animaux d'expérimentation

Des cobayes mâles glabres Hartley (IAF [HA-hr-BR]) en bonne santé, pesant entre 400 et 500 g (Laboratoires Charles River, Inc., Wilmington, Massachusetts) ont été utilisés dans cette étude. Ils étaient logés dans des cages individuelles de dimensions appropriées, maintenus sous un cycle lumière-obscurité de 12 heures, et disposaient d'eau et de nourriture à volonté (Teklad Guinea Pig 7006 ; Harlan Teklad, Inc., Madison, Wisconsin). Tous les animaux de l'étude ont été acclimatés pendant au moins sept jours avant la date de l'intervention chirurgicale (jour 0). Les animaux ont été laissés à jeun pendant la nuit précédant la chirurgie, sans restriction hydrique. Ils ont été traités conformément aux réglementations établies par la loi sur le bien-être animal (*USDA Animal Welfare Act, CFR 9, Parties 1, 2 et 3*) [11], et aux conditions spécifiées dans le Guide des Soins et de l'Utilisation des Animaux de Laboratoire (*The Guide for Care and Use of Laboratory Animals*) [12].

Implantation des fils de suture

Les cobayes ont été anesthésiés par une injection intramusculaire de kétamine (65,25 mg/kg ; Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, Iowa) et de xylazine (9,75 mg/kg ; Ben Venue Laboratories, Bedford, Ohio). De l'isoflurane (0,5 - 5 % ; Baxter Pharmaceuticals Products, Deerfield, Illinois) mélangé à de l'oxygène a été administré par masque facial, afin de maintenir l'anesthésie au cours des procédures.

Les sites chirurgicaux ont été préparés avec du diacétate de chlorhexidine et de l'alcool isopropylique, puis recouverts de champs stériles. Quatre incisions linéaires mesurant exactement 1,9 cm de long, et séparées entre elles d'approximativement 3 cm, ont été effectuées sur toute l'épaisseur de la peau avec un scalpel stérile sur la région dorso-latérale, deux caudales (gauche et droite) et deux crâniales (gauche et droite).

Après la réalisation des plaies, un brin de 1,9 cm de la suture expérimentale ou témoin a été placé dans le sens de la longueur dans chaque incision. Les sites ont été suturés par des points séparés en nylon 3-0. La suture de nylon encerclait le fil

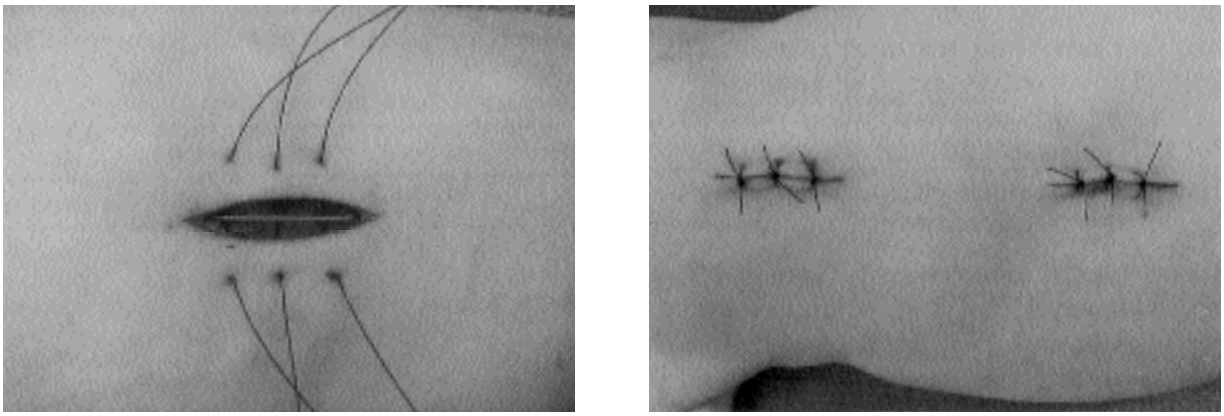


FIGURE 1. *Implantation et fermeture.*
À gauche : *une portion de suture de 1,9 cm repose dans le sens de la longueur dans le site de l'incision.*
À droite : *la suture expérimentale est maintenue dans le tissu par des points séparés de nylon.*

TABLEAU 1

Traitement et évaluations assignés dans les deux groupes de cobayes de l'étude d'implantation

Groupe d'étude	Jour 3 *(10 animaux)*	Jour 7 *(10 animaux)*	Jour 14 *(10 animaux)*	Jour 28 *(10 animaux)*
Suture 2-0 témoin				
Sites biomécaniques	10	10	10	10
Sites histopathologiques	10	10	10	10
Suture 2-0 enduite de triclosan				
Sites biomécaniques	10	10	10	10
Sites histopathologiques	10	10	10	10

de suture expérimental pour s'assurer que celui-ci ou le fil de suture témoin étaient à une profondeur suffisante dans la plaie. Les sutures ont été retirées 7 jours après la réalisation des plaies.

Chaque animal a reçu la suture expérimentale d'un côté et la suture témoin de l'autre ; cette procédure permet à chaque animal de constituer son propre témoin. L'implantation des sutures témoins et expérimentales a été effectuée en respectant une rotation droite-gauche, afin d'assurer une répartition égale entre les groupes. L'implantation du matériel de suture et la fermeture de l'incision sont représentées sur la Figure 1.

Définition des groupes

Pour chaque temps d'évaluation (jours 3, 7, 14 et 28), 10 cobayes ont permis de disposer de 40 sites de plaie pour l'évaluation biomécanique et histopathologique (Tableau 1).

Évaluation de la résistance des plaies *in vivo*

Les cobayes ont été observés quotidiennement à partir du début de leur période d'acclimatation jusqu'à la fin de l'étude. Les jours 3, 7, 14 et 28 après la réalisation des plaies, 10 animaux ont été sélectionnés pour l'évaluation de la cicatrisation des plaies (n = 10 par temps d'évaluation) ; les poids corporels ont été mesurés, des tests biomécaniques ont été effectués sous anesthésie en utilisant le dispositif BTC-2000™ [13-16] (SRLI Technologies, Nashville, Tennessee), puis des échantillons de tissus ont été prélevés après que les animaux aient été sacrifiés. Les mesures biomécaniques *in vivo* de la résistance des plaies ont été effectuées sur les deux plaies bilatérales caudales de chaque animal. Les sutures cutanées ont été retirées avant le test. Un stylo chirurgical et un gabarit circulaire ont été utilisés pour dessiner une zone de test de 2,5 cm, la plaie étant située au milieu.

La peau se trouvant autour de la zone de test a été nettoyée à l'alcool isopropylique puis badigeonnée avec du Skin-Prep™ (Smith & Nephew, Inc., Largo, Floride). Après un séchage d'environ 5 minutes, un anneau test acrylique jetable (DI 2,5 cm) a été placé autour de la plaie, et fixé à la peau avec de la colle cyanoacrylate. Une petite quantité de graisse perfluorée a été appliquée sur l'anneau pour assurer une parfaite étanchéité. La chambre test BTC-2000™ (DI 2,5 cm) a été appliquée sur l'anneau test, et le bouton de démarrage du test du dispositif BTC-2000™ a été enclenché. Une pression négative constante a été appliquée sur la plaie selon une vitesse de 10 mm Hg/s, produisant une contrainte multi-axiale sur la plaie. Le déplacement des marges de la plaie a été observé à l'aide d'un laser à cible mouvante. Les données de pression (mm Hg) synchronisées par rapport au temps et la déformation de la plaie (mm) ont été affichées graphiquement, enregistrées sur disque et analysées en temps réel par le dispositif BTC-2000™.

TABLEAU 2

Exemple de calcul d'un score global de réponse tissulaire

Item mesuré	Score	Facteur de pondération	Valeur pondérée
Neutrophiles	1	6	6
Histiocytes	2	1	2
Cellules géantes	0	2	0
Lymphocytes	3	2	6
Fibroblastes	1	1	1
Densité cellulaire	1	3	3
Largeur de la réaction tissulaire	0,1	5	0,5
Score global			***18,5***

Ce tableau montre les données d'une évaluation histomorphologique au jour 3 après implantation de la suture de polyglactine 910. Le calcul a été effectué de manière similaire pour les autres échantillons.

TABLEAU 3
Paramètres d'évaluation de la cicatrisation des plaies

Paramètres	*Échelle*	*Définition*
Collagène	1 à 4	Quantité de nouveau matériau fibrillaire dans la brèche de la plaie par rapport à la quantité de fibrine résiduelle
Cellularité	-1 à - 4	Nombre global de cellules comprenant les cellules inflammatoires plus les fibroblastes
Inflammation	0 à - 4	Abondance nette de neutrophiles et de macrophages
Alignement	1 à 4	Organisation des fibres de collagènes

1 = faible
2 = fibres orientées perpendiculairement à la surface de la plaie
3 = fibres parallèles à la surface de la plaie
4 = fibres en réseau similaire au derme natif environnant

Évaluation histopathologique des sites d'incision

À la fin des tests biomécaniques, les animaux ont été sacrifiés avec une solution d'euthanasie, le pentobarbital sodique. Les plaies restantes en position crâniale ont été excisées avec environ 5 mm de peau normale non lésée. Elles ont ensuite été fixées dans du formol tamponné neutre à 10 %, incluses dans la paraffine et colorées à l'hématoxyline-éosine ou au trichrome.

Réponse tissulaire. La réponse tissulaire en présence du matériel de suture a été notée en utilisant un système de Sewell modifié [16]. Selon ce système, des échantillons tissulaires ont été examinés au microscope et le taux d'infiltration par les neutrophiles, les macrophages (histiocytes), les fibroblastes, les cellules géantes et les lymphocytes, ainsi que la densité cellulaire totale, ont été notés selon une échelle de 1 à 10 ;10 représentant la plus forte concentration possible de cellules. Cette échelle subjective ne représentait pas la numération réelle des cellules. En revanche, la largeur du matériel capsulaire concentrique (composé de cellules mésenchymateuses et inflammatoires) entourant l'implant (réaction tissulaire) a été mesurée directement à l'aide d'un objectif à réticule.
Ces données ont ensuite été pondérées pour révéler l'importance d'une réponse inflammatoire aiguë (en assignant le facteur de pondération le plus élevé aux neutrophiles) et additionnées pour obtenir un score global de réponse tissulaire ; un exemple est présenté dans le Tableau 2.

Réponse cicatricielle de la plaie. Pour la réponse cicatricielle de la plaie, la coloration au trichrome a été utilisée pour évaluer le dépôt de collagène aux marges de la plaie. La présence de cellules inflammatoires et la persistance d'une forte cellularité étaient considérées comme des signes d'une mauvaise cicatrisation ou d'une cicatrisation immature, et des valeurs négatives leur étaient par conséquent attribuées dans le système de classement. Un total combiné des quatre paramètres a été utilisé pour développer un score global (Tableaux 3 et 4).

Analyses statistiques

Les traitements ont été assignés en utilisant le schéma du carré latin. Des statistiques descriptives ont été effectuées sur toutes les données. La normalité a été déterminée par le test W de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov. Les données continues ont été analysées par le test *t* pour séries appariées et le test de la somme de rangs. Les données ordinales et nominales ont été analysées en utilisant le test du chi-deux, suivi par un test exact de Fisher pour déterminer les différences entre les traitements. Pour déterminer les différences entre les groupes, une analyse de contraste avec correction de Bonferroni a été effectuée. L'analyse de puissance a été effectuée sur toutes les données paramétriques. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

Observation de la cicatrisation des plaies

Aucun signe macroscopique d'infection, ni aucune autre anomalie n'ont été observés dans aucun des sites. Aux jours 14 et 28, de légères différences visuelles non liées à la cicatrisation ont été observées dans l'aspect des plaies ayant reçu la suture de contrôle. Au fur et à mesure de la cicatrisation, la coloration pourpre du colorant de la suture de contrôle est devenue de plus en plus visible à travers la peau. Des images représentatives des sites d'implantation aux jours 3, 7, 14 et 28 sont présentées sur les Figures 2 à 5.

Évaluation de la résistance des plaies *in vivo*

Les résultats des tests biomécaniques sont présentés sur la Figure 6. Aucune différence significative ($P > 0,05$) entre les groupes n'a été observée lors des temps d'évaluation.

TABLEAU 4
Exemple de calcul d'un score global de cicatrisation de la plaie

Item mesuré	*Score*
Collagène	4
Cellularité	-1
Inflammation	-1
Alignement	2
Score global	***4***

Ce tableau montre les données de l'évaluation histomorphologique au jour 14 après implantation de la suture de polyglactine 910. Le calcul a été effectué de manière similaire pour les autres échantillons.

Évaluation histopathologique : réponse tissulaire

Les caractéristiques générales des réponses aux deux matériels ont été comparables. Chaque implant a provoqué une légère réponse neutrophilique à la périphérie avec une encapsulation fibroblastique au cours de la phase aiguë. Le centre du matériel étudié a progressivement été envahi par des granulocytes, des macrophages / histiocytes, et des cellules géantes. Progressivement (entre 14 et 28 jours), le développement d'une zone d'histiocytes et de fibroblastes autour de la zone centrale du matériel étudié a été observé dans plusieurs échantillons provenant des deux groupes, dans le cadre d'une réaction subaiguë typique à un corps étranger. À 28 jours, le matériel étudié a également montré certains signes de néovascularisation. Une certaine variabilité dans les proportions relatives des macrophages et des cellules géantes a été observée. En général, la majorité des macrophages et des cellules géantes se trouvait dans les interstices du matériel de suture plutôt que dans la capsule fibreuse. Il n'a été observé aucun élément de dégradation visible du matériel aux dates d'évaluation. Un score global a été calculé pour regrouper tous les paramètres. La pondération des différents paramètres est présentée sur la figure 7.

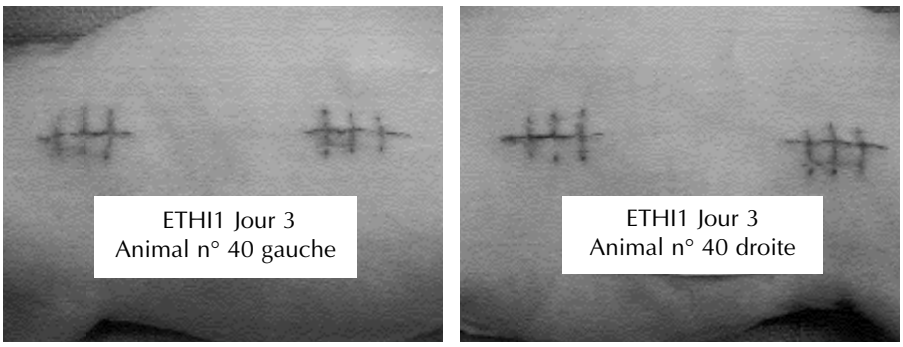


FIGURE 2. *Aspect de la plaie au jour 3.*
À gauche : *suture de polyglactine 910.*
À droite : *suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.*

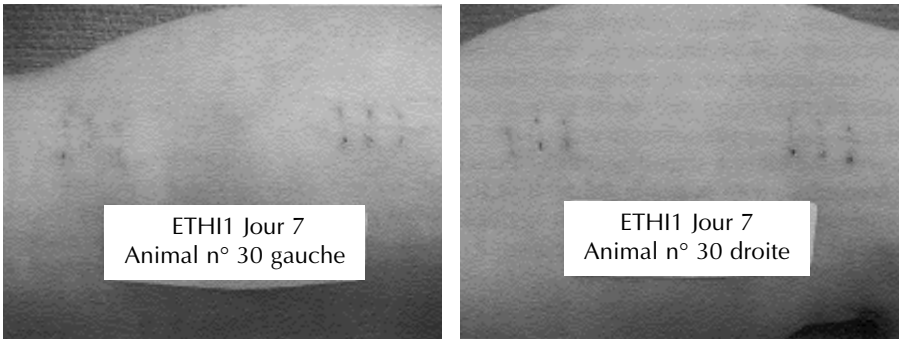


FIGURE 3. *Aspect de la plaie au jour 7.*
À gauche : *suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.*
À droite : *suture de polyglactine 910.*

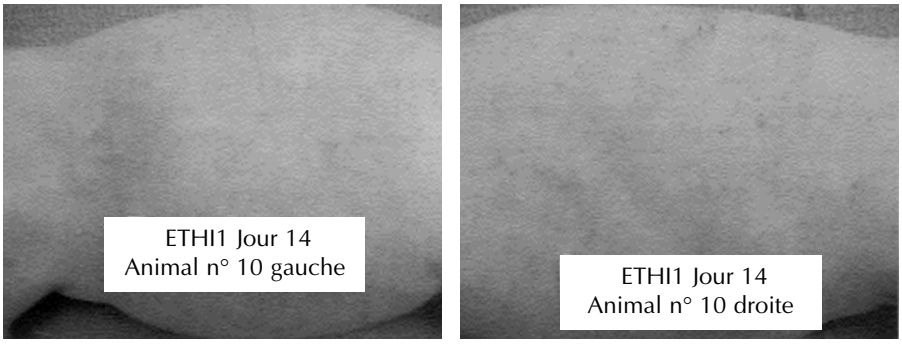


FIGURE 4. *Aspect de la plaie au jour 14.*
À gauche : *suture de polyglactine 910s.*
À droite : *suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.*

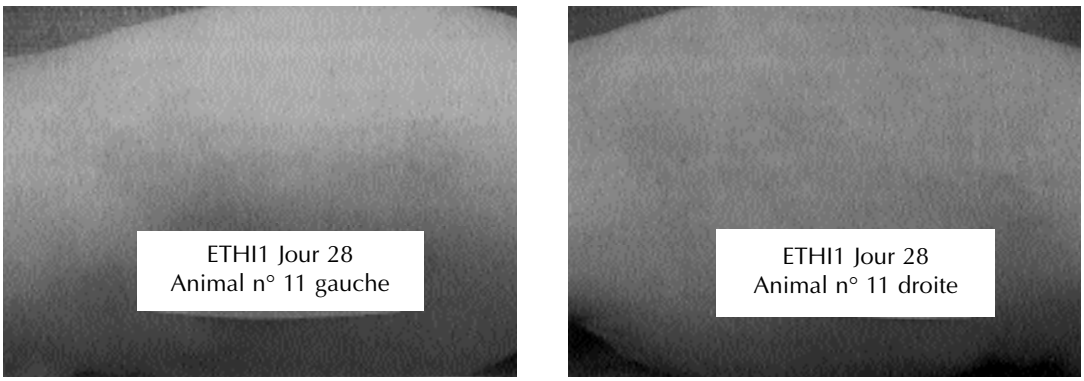


FIGURE 5. *Aspect de la plaie au jour 28.*
A gauche : *suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.*
À droite : *suture de polyglactine 910.*

Évaluation histopathologique : cicatrisation des plaies

Les plaies ont suivi une évolution typique vers la cicatrisation, les plaies jeunes (3 jours) montrant une épithélialisation complète, tandis que leurs marges étaient maintenues accolées principalement par un caillot de fibrine. Dans les deux groupes de traitement, certaines plaies de 3 jours ont montré des signes de déhiscence, avec une invasion de l'épiderme dans les marges de la plaie et une hémorragie sous-jacente. À 7 jours, il a été observé que des cellules inflammatoires et certains fibroblastes pénétraient dans le site de la plaie et un dépôt de collagène était visible, les fibres orientées perpendiculairement à la surface de la peau. À 14 jours, l'inflammation de la peau avait généralement disparu et les fibroblastes restants participaient à la réorientation des fibres parallèlement au plan de la peau. Au jour 28, la densité et l'orientation des fibres de collagène étaient retournées à un état proche de la normale, l'inflammation avait disparu et la ligne de suture était difficilement traçable avec une coloration conventionnelle. À proximité de la surface de l'implant de suture, les fibres dermiques de collagène montraient un schéma concentrique qui reflétait l'encapsulation du corps étranger. Des kystes épidermiques ont été occasionnellement observés au-dessus du site d'implantation, comme cela est typique de toute lésion impliquant l'épaisseur totale de la peau. L'évaluation a montré une progression régulière de la réponse cicatricielle. Il n'a été observé aucune différence systématique entre les sutures, comme le montre le graphique récapitulatif de la Figure 8.

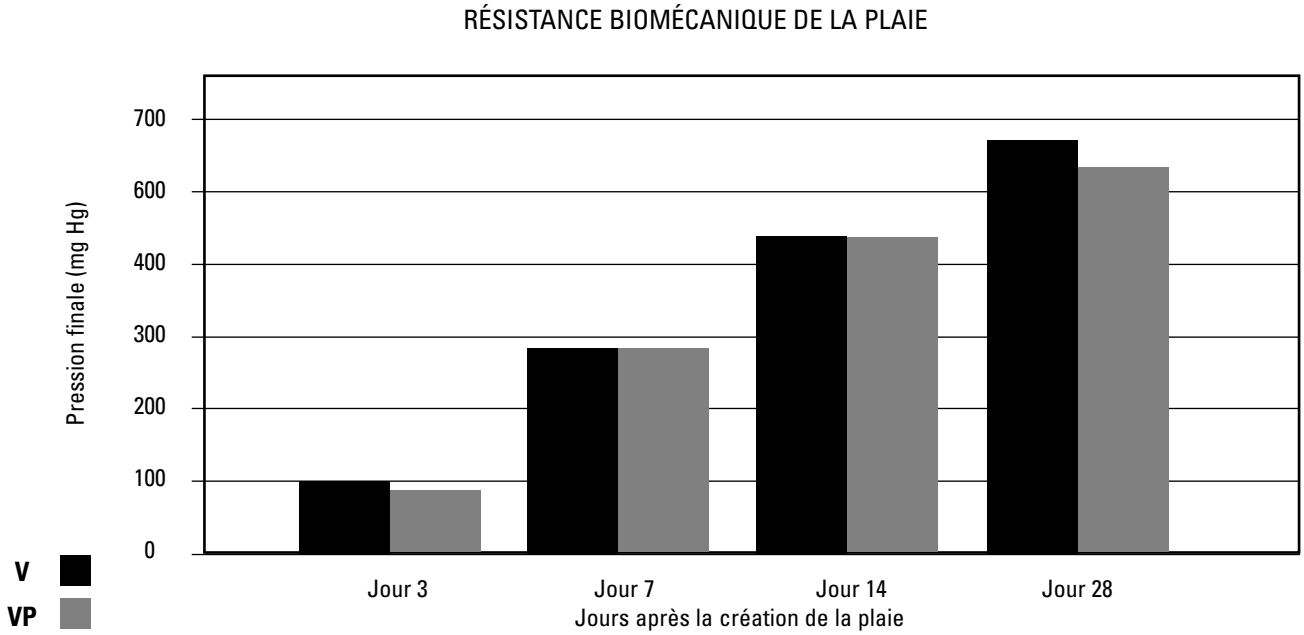


FIGURE 6

Mesures de la résistance de la plaie in vivo. Les moyennes représentent la pression maximale appliquée. Dans le modèle glabre, il arrive fréquemment que les anneaux tests déchirent la peau avant que le dispositif BTC-2000™ n'atteigne le maximum de pression négative d'environ 700 mg Hg. Au jour 28, comme la technique de préparation de la plaie (permettant une forte adhérence de l'anneau à la peau) avait été améliorée, une intensité plus importante de pression a pu être appliquée, augmentant ainsi les moyennes. Aux jours 14 et 28, aucun échec de cicatrisation de la plaie n'a été observé. V, suture de polyglactine 910 ; VP, suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.

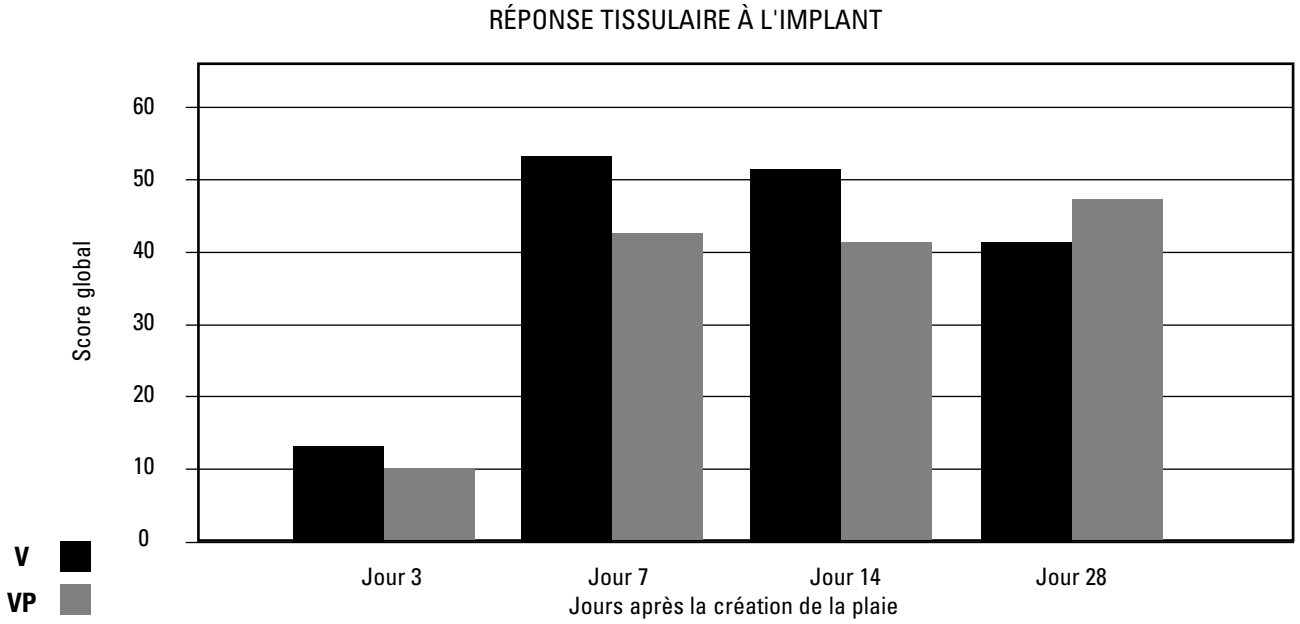


FIGURE 7

Réponse tissulaire à l'implant. Le score global a été calculé d'après un système de Sewell modifié comprenant la cellularité, l'infiltration, les neutrophiles, les histiocytes, les lymphocytes, les cellules géantes, les fibroblastes et la largeur de la réaction tissulaire. Chaque colonne correspond au score global moyen pour 10 lots de matériel de suture. Comme cela est indiqué dans le texte, les deux sutures sont comparables. V, suture de polyglactine 910 ; VP, suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.

DISCUSSION

L'évaluation de la force de rupture des plaies *in vivo* est utilisée depuis de nombreuses années pour disposer d'une mesure quantitative de leur résistance. Plusieurs techniques sont utilisées pour évaluer le rôle de la nutrition [17-19], des facteurs de croissance [20], de la technique chirurgicale [21-23] et des infections [24] dans la cicatrisation des plaies. L'une des méthodes de test de la résistance des plaies, dénommée dispositif de gonflage à pression positive, consiste à tester la résistance de sutures d'aponévroses abdominales par l'insertion intra-péritonéale d'un ballonnet relié à un transducteur de pression [21]. Ce système nécessite l'insertion d'un ballonnet à travers une perforation rectale [18] ou trans-vaginale [24] et l'utilisation d'un cordon de coton pour ceinturer la partie basse de l'abdomen, afin de prévenir la formation d'une hernie inguinale. Le ballonnet est rempli

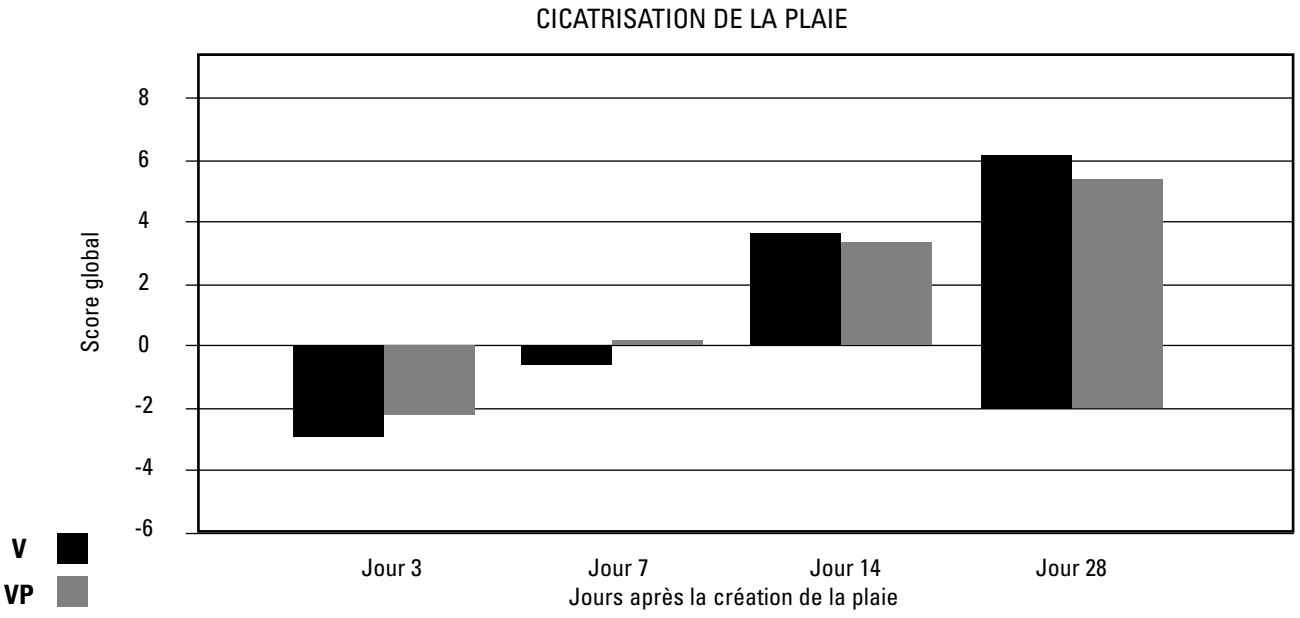


FIGURE 8

Cicatrisation de la plaie. Le score global est obtenu à partir des scores du collagène, de la cellularité, de l'inflammation et de l'alignement. Chaque colonne représente le score global moyen pour 10 lots de matériel de suture. Aucune différence significative (P > 0,05) n'a été observée entre les deux groupes. Les plaies à un stade précoce de cicatrisation ont présenté des scores globaux négatifs ou faibles à cause du nombre relativement élevé de neutrophiles, de macrophages et de fibroblastes (qui entraînent une valeur négative dans le système de classification). Les plaies à des stades plus tardifs de cicatrisation étaient relativement enrichies en collagène, ce qui a entraîné une valeur positive dans le système de classification. V, suture de polyglactine 910 ; VP, suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.

d'eau ou d'air et la pression est enregistrée jusqu'à ce que l'abdomen se rompe. Une autre méthode [25], utilisée pour les plaies cutanées, consiste à exciser complètement l'incision en cours de cicatrisation, à insérer l'explant cutané dans une chambre de pression, puis à augmenter la pression exercée sur la plaie jusqu'à ce qu'elle se rompe ou que des fuites d'air apparaissent. Un modèle similaire consiste à placer un explant cutané dans les mâchoires d'un tensiomètre mécanique, et à mesurer les forces de traction jusqu'à la séparation des tissus [22].

Le dispositif utilisé dans cette étude est généralement connu sous le terme de chambre à plaie sous vide. Ce dispositif a été comparé au dispositif de gonflage à pression positive et au tensiomètre dans des essais contrôlés [26] : il a été observé qu'il était significativement plus sensible aux modifications de la cicatrisation des plaies dans les 48 heures suivant la fermeture, et aussi sensible après 48 heures. Le dispositif de chambre sous vide ne nécessite pas de manipulation chirurgicale des animaux et des sites expérimentaux pour la mesure de la résistance des plaies. Son faible impact et sa sensibilité élevée ont conduit à choir ce dispositif sous vide pour mesurer la résistance de la plaie dans cet essai.

Cette étude a également utilisé une souche de cobayes glabres normaux (Hartley : IAF (HA)-hrBR). La simple absence de poils caractérisant ce modèle permet des observations visuelles et photographiques quantifiables des plaies, qui sont souvent masquées chez les animaux pourvus de poils. D'autres modèles animaux à peau non lâche, comme le porc domestique, auraient pu être utilisés pour cette étude, les mécanismes de cicatrisation des plaies auraient été les mêmes.

Cette étude préclinique a permis l'évaluation pendant une période de 28 jours des effets d'une suture de polyglactine 910 enduite de triclosan sur le processus de cicatrisation de plaies linéaires pratiquées sur toute l'épaisseur de la peau dans un modèle de cobaye glabre. Les résultats des mesures biomécaniques *in vivo* de la résistance des plaies n'ont révélé aucune différence significative ($P > 0,05$) entre les groupes étudiés lors des différents temps d'évaluation. Les résultats histopathologiques corroborent ces observations, puisque les deux matériels n'ont pu être distingués quant à la réponse tissulaire après l'implantation et qu'aucune différence significative ($P > 0,05$) n'a été observée concernant la réponse cicatricielle des plaies. Aucun effet sur la cicatrisation des plaies n'a été mis en évidence par les tests biomécaniques *in vivo* (force de rupture maximale), l'évaluation histopathologique de la réponse inflammatoire ou celle de la cicatrisation des plaies mesurée par les dépôts de collagène.

[1] Ethicon, inc., Somerville, New Jersey, USA.

[2] Pluris research, inc. Franklin, Tennessee, USA.

[3] Département d'anatomopalogie, école de médecine de l'Université Vanderbilt, Nashville, Tennessee, USA.

*** Nom de marque.**

CONCLUSION

Objectivement, la cicatrisation n'est pas altérée lors de la fermeture des plaies par une suture de polyglactine 910 enduite de triclosan.

RÉFÉRENCES

1. *Orgill D, Demling RH. Current concepts and approaches to wound healing. Crit Care Med 1988;16:899-908.*
2. *Rudolph R. Natural wound healing processes. In: Rudolph R, Noe JM, eds. Chronic wound problems. Boston: Little, Brown, 1983:1-8.*
3. *De Haan BB, Ellis A, Wilks M. The role of infection on wound healing. Surg Gynecol Obstet 1974;138:693-700.*
4. *Segree WA, James O, Morris DE, et al. Bacteriological studies of infected wounds. West Indian Med J 1970;19;65-70.*
5. *Smith M, Enquist IF. A quantitative study of impaired healing resulting from infection. Surg Gynecol Obstet 1967;125:965-973.*
6. *Irvin TT, Hunt TK. Pathogenesis and prevention of disruption of colonic anastomoses in traumatized rats. Br J Surg 1974;61:437-439.*
7. *Eisinger DR, Ross-Sheil AG. A comparison of the effects of cyclosporin A and standard agents on primary wound healing in the rat. Surg Gynecol Obstet 1985;160:135-138.*
8. *Goodson WH, Hunt TK. Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. J Surg Res 1977;22:2221-2225.*
9. *Arguilla ER, Weringer EJ, Nakajo M. Wound healing-a model for the study of diabetic microangiopathy. Diabetes 1976;25:811-815.*
10. *Thomas WT. Clinical management of nonhealing wounds. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, eds. Wound healing-Biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders, 1997:541-549.*
11. *CFR (Code of Federal Regulations), Title 9; Parts 1, 2, and 3 (Docket No. 89-130). Federal Register. Vol. 54, No. 168, August 31, 1989, and 9CFR Part 3 (Docket No. 90-218). Federal Register. Vol. 56, No. 32, February 15, 1991.*
12. *Committee on the Care and Use of Laboratory Animals, Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publ. No. 86-23. Bethesda, Maryland: Public Health Service, U.S. Departpment of Health and Human Services, 1985.*
13. *Perry L, Allen R. BTC-2000' User Reference Manual. August 2000.*
14. *Gingrass M, Perry L, Hill D, et al. Nondisruptive, in vivo method for biomechanical characterization of linear incision wound healing: preliminary report. J Plast Reconstr Surg 1998;102:801-806.*
15. *Clugston PA, Vistnes DM, Perry LC, et al. Evaluation of silicone gel sheeting on the wound healing of linear incisions. Ann Plast Surg 1994;34:12-15.*
16. *Molea G, Schonauer F, Bifulco G, et al. Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (Polydioxanone, Poliglecaprone 25, Glycomer 631). Br J Plast Surg 2000;53:137-141.*
17. *Zaloga GP, Bortenschlager L, Black KW, et al. Immediate and posteroperative enteral feeding decreases weight loss and improves wound healing after abdominal surgery in rats. Crit Care Med 1992;20:115-118.*
18. *Law NW, Ellis H. The effect of parenteral nutrition on the healing of abdominal wall wounds and colonic anastomoses in protein-malnourished rats. Surgery 1990;107:449-454.*
19. *Zaizen Y, Ford EG, Costin G. Stimulation of wound bursting strength during protein malnutrition. J Surg Res 1990;49:333-336.*

20. Zaizen Y, Ford EG, Costin G. The effect of perioperative exogenous growth hormone on wound bursting strength in normal and malnourished rats. J Pediatr Surg 1990;25:70-74.
21. Poole GV, Meredith JW, Kon ND, et al. Suture technique and wound-bursting strength. Am Surg 1984;50:569-572.
22. Rappaport W, Allen R, Chvapil M, et al. A comparison of parallel versus perpendicular placement of retention sutures in abdominal wound closure. Am Surg 1990;56:618-623.
23. Allan SN, van Noort R, Black MM. A comparative study of scalpel and electrosurgical incision on subsequent wound healing. J Pediatr Surg 1982;17:52-55.
24. Bucknall TE. The effect of local infection upon wound healing: an experimental study. Br J Surg 1980;67:851-855.
25. Myers MB, Cherry G, Heimberger S, et al. The effect of edema and external pressure on wound healing. Arch Surg 1967;94:218-222.
26. Charles D, Williams K, Perry LC, et al. An improved method of in vivo wound disruption and measurement. J Surg Res 1992;52:214-218.

CORRESPONDANCE :

Mark Storch, D.V.M.
Ethicon, Inc.
Route 22 West
P.O. Box 151
Somerville NJ 08878
USA

E-mail : mstorch@ethus.jnj.com

Étude in vitro de l'activité antibactérienne du fil de suture VICRYL* Plus (fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan) évaluée par la mesure des zones d'inhibition

Stephen Rothenburger, Daniel Spangler, Shubhangi Bhende et Daniel Burkley

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Cette étude a évalué dans plusieurs modèles *in vitro* l'efficacité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan dans l'inhibition de la prolifération de souches sauvages et résistantes à la méticilline de *Staphylococcus aureus* et de *S. epidermidis.*

MÉTHODES

Le protocole expérimental standard consistait à inoculer les bactéries au niveau de fils de suture stériles déposés ensuite sur un milieu de culture semi-solide et mis à incuber pendant 24 h avant de mesurer les zones autour des fils de suture. Avant l'inoculation bactérienne, les fils faisaient l'objet de plusieurs prétraitements : immersion dans l'eau pendant 24 h, immersion dans l'eau pendant des durées variables allant jusqu'à 7 jours, formation de nœuds et passage du fil à travers le tissu sous-cutané et le tissu aponévrotique. L'étude a également déterminé l'effet du diamètre des fils sur la zone d'inhibition.

RÉSULTATS

Le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan a inhibé de façon constante la prolifération des micro-organismes étudiés dans des conditions variées de diamètre du fil et de prétraitement. L'efficacité antibactérienne a été stable et n'a pas été modifiée par l'immersion des fils de suture dans l'eau pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours. Une inhibition de la colonisation bactérienne a été observée au niveau des nœuds du fil de suture au triclosan même après plusieurs inoculations bactériennes. Le volume de la zone d'inhibition autour de chaque nœud de suture a été de 14,5 cm^3 après l'exposition à *S. epidermidis* et de 17,8 cm^3 après l'exposition à *S. aureus*. Des zones d'inhibition ont pu être observées autour du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan, même après 5 à 10 passages à travers le tissu aponévrotique et les structures sous-cutanées.

CONCLUSION

Les données de cette étude permettent de conclure que l'activité antibactérienne du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan permet de prévenir *in vitro* la colonisation par *S. aureus* et par *S. epidermidis*.

■ Les fils de suture sont des éléments pratiquement indispensables à toute intervention chirurgicale. Le taux d'incidence des infections dans les suites d'une intervention chirurgicale réalisée dans des conditions favorables d'asepsie est généralement faible mais les cas résiduels d'infection peuvent être compliqués par le matériel utilisé au cours de l'intervention [1,2]. Les infections se greffant sur les implants médicaux sont généralement difficiles à traiter et peuvent imposer une hospitalisation prolongée, une antibiothérapie ou une reprise chirurgicale. L'antibiothérapie par voie systémique est fréquemment utilisée dans la prévention des infections du matériel chirurgical mais cette pratique est controversée [3]. Une autre approche de la prévention efficace des infections consiste à utiliser des dispositifs médicaux moins vulnérables à la colonisation par des germes pathogènes. Il est permis d'envisager que la prévention de la greffe et de la prolifération bactérienne sur les implants médicaux permette de diminuer le risque infectieux lié à la présence de ces implants.

Les staphylocoques sont les germes les plus fréquemment responsables des infections liées aux dispositifs médicaux [4]. La densité des espèces coagulase positif, telles que *S. aureus*, et des espèces coagulase négatif, telles que *S. epidermidis*, est particulièrement élevée dans la flore commensale cutanée, de sorte que ces germes peuvent facilement contaminer les plaies. Plusieurs mécanismes favorisent la prolifération des staphylocoques au niveau d'une plaie [5,6]. La prévalence des souches résistantes aux antibiotiques constitue un obstacle supplémentaire à l'efficacité du traitement des infections au niveau des implants, de sorte que les staphylocoques sont des agents pathogènes fréquents et difficiles à éradiquer.

Le triclosan (2,2,4-trichloro-2-hydroxydiphényléther, IRGACARE MP® ; Ciba Specialty Chemicals Corporation, Toms River, NJ, USA) est l'un des agents bactéricides les plus efficaces vis-à-vis des staphylocoques. Des concentrations de triclosan inférieures à une partie par million (ppm) permettent d'inhiber la prolifération de ces bactéries [7]. Des schémas thérapeutiques comportant du triclosan se sont montrés efficaces dans l'éradication d'infections locales dues à des bactéries résistantes à la méticilline [8,9]. Les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés au cours de l'infection d'un dispositif médical sont sensibles au triclosan ; ce produit présentant une faible toxicité intrin-

sèque est donc particulièrement indiqué dans la lutte contre l'infection dans cette situation clinique [10]. Les données recueillies dans les protocoles expérimentaux décrits ci-après indiquent que le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan exerce une activité antibactérienne permettant de prévenir *in vitro* la colonisation du fil de suture par *S. aureus* et par *S. epidermidis.*

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Fil de suture

Les Laboratoires Ethicon, Inc. (Somerville, NJ, USA) nous ont procuré des fils de suture stériles en polyglactine 910 enduits ou non de triclosan, à différentes concentrations. Le fil de suture stérile en polyglactine 910 sans triclosan a servi de témoin dans tous les protocoles expérimentaux, à l'exception de l'étude au microscope à balayage électronique dans laquelle le témoin était du fil Polysorb®, 2-0 (lactomère tressé 9-1 ; U.S. Surgical, Norwalk, CT, USA).

Identification et modalités de mise en culture des micro-organismes

S. aureus (ATCC 6538), *S. epidermidis* (ATCC 14990), *S. aureus* méti-R (ATCC 33591 ; SAMR) et *S. epidermidis* méti-R (ATCC 51625 ; SEMR) ont été cultivés dans un milieu de gélose trypticase soja (TSA ; Difco, Detroit, MI, USA). Les cultures bactériennes d'exposition étaient préparées par incubation à 37°C pendant 24 h dans un bouillon de trypticase soja (TSB ; Difco). Les cultures sur bouillon étaient diluées au 1/100ème dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,85 % (sérum physiologique) en vue de l'inoculation des fils de suture. Le volume de l'inoculum variait selon le modèle expérimental. La numération des colonies bactériennes au niveau des cultures d'exposition était pratiquée sur des boîtes de TSA après dilution séquentielle dans du sérum physiologique stérile.

Effets de l'immersion dans l'eau pendant 24 heures

Cette étude se proposait de déterminer si l'immersion dans l'eau entraînait une modification de l'activité antibactérienne du matériel de suture. Des fils de diamètres différents étaient utilisés. Des fils de suture stériles de diamètre 2-0, 3-0, 4-0 ou 5-0, enduits ou non de triclosan à 1 %, étaient coupés en brins de 5 cm en respectant les conditions d'asepsie. La moitié de ces brins était conservée dans une boîte de Pétri stérile sous une atmosphère sèche azotée pendant 24 h. L'autre moitié était déposée en respectant les conditions d'asepsie dans du sérum physiologique stérile et incubée à 37°C pendant 24 h.
Dans un deuxième temps, les fils de suture secs ou immergés étaient déposés en respectant les conditions d'asepsie dans des boîtes de Pétri stériles et exposés à un inoculum de 100 µl contenant 105 CFU (unités formant colonies) de *S. aureus* ou de *S. epidermidis*. L'expérience était effectuée sur dix exemplaires de chaque diamètre du fil de suture exposé à chaque micro-organisme dans les échantillons secs et immergés. Chaque boîte de Pétri était remplie de gélose au trypticase soja et, après solidification de la gélose, les boîtes étaient mises à incuber à 37°C pendant 48 h. Au terme de cette période d'incubation, les boîtes étaient examinées au moyen d'un compteur de colonies sur fond noir et les zones d'inhibition étaient mesurées.

Évaluation de l'effet du diamètre du fil

Cette analyse se proposait de déterminer si l'activité antibactérienne était visible à la fois sur des fils de grand diamètre (taille 0) et de petit diamètre (taille 5-0). Des fils de suture stériles de taille 0 et 5-0, enduits ou non de triclosan à 1,5 %, étaient découpés en brins de 5 cm. Trois lots de chaque diamètre de fil étaient utilisés et des échantillons en triple de chaque lot étaient préparés. Les brins étaient déposés dans des boîtes de Pétri stériles et exposés à un volume de 1,0 ml d'inoculum contenant 105 CFU de *S. aureus* ou de *S. epidermidis*. De la gélose au trypticase soja était versée dans chaque boîte de

TABLEAU 1
Essai d'immersion dans l'eau pendant 24 heures : diamètre de la zone d'inhibition

	Diamètre moyen de la zone d'inhibition (mm)			
	S. aureus		***S. epidermidis***	
	Fil sec	Fil immergé	Fil sec	Fil immergé
Fil de suture				
Taille 2-0 + triclosan	14	9	15	9
Témoin	0	0	0	0
Taille 3-0 + triclosan	16	10	13	8
Témoin	0	0	0	0
Taille 4-0 + triclosan	10	3	9	2
Témoin	0	0	0	0
Taille 5-0 + triclosan	12	3	10	2
Témoin	0	0	0	0
Moyenne + ET sur l'ensemble des diamètres de fil	13,0 ± 2,5	6,2 ± 3,7*	11,7 ± 2,7	5,2 ± 3,7*

**p<0,05.*
Tous les échantillons de fil provenaient de lots différents ; la moyenne des diamètres de la zone d'inhibition sur les boîtes de gélose était calculée à partir de trois mesures.

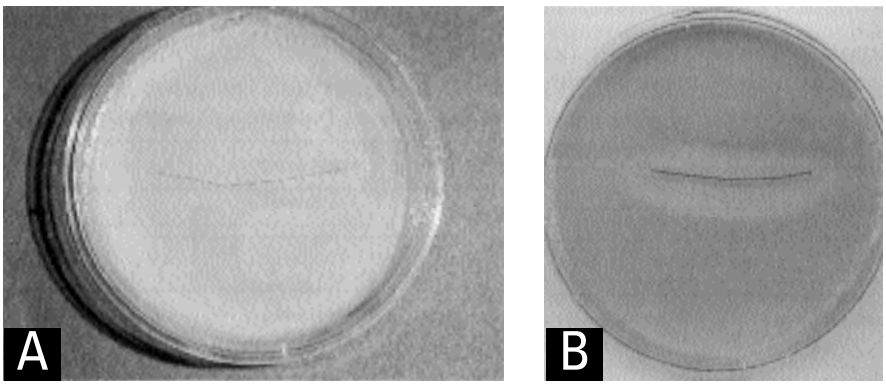


FIGURE 1. *Zone d'inhibition.*
Des zones d'inhibition de la prolifération bactérienne ont été observées autour des fils de suture en polyglactine 910 enduits de triclosan. En revanche, il existe une confluence de la prolifération bactérienne au niveau du fil de suture témoin. L'illustration montre la réponse en présence de S. epidermidis et les réponses ont été similaires en présence de S. aureus, SAMR et SEMR et constantes indépendamment du diamètre des fils de suture. (a) Fil de suture témoin (b) Suture enduite de triclosan.

Pétri. Après solidification de la gélose, les boîtes étaient mises à incuber à 37°C pendant 48 h. Au terme de cette période d'incubation, les boîtes étaient examinées au moyen d'un compteur de colonies sur fond noir et les zones d'inhibition étaient mesurées.

Essai d'immersion dans l'eau pendant 7 jours

Cette étude se proposait de déterminer la persistance de l'activité antibactérienne du triclosan en cas d'exposition pendant 7 jours à un milieu aqueux tamponné. Des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine 910 enduits de triclosan à 1 %, 2 % et 3 % et des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine 910 témoins étaient découpés en brins de 5 cm en respectant les conditions d'asepsie. Les échantillons étaient testés séquentiellement en triple, toutes les 24 h pendant 7 jours. A J1, trois brins de chaque fil de suture étaient déposés dans des boîtes de Pétri stériles et exposés à un inoculum de 0,1 ml contenant 104 CFU de l'un ou l'autre des micro-organismes à l'étude. De la gélose trypticase soja était coulée dans chaque boîte, puis cette dernière était mise en attente jusqu'à solidification. Tous les autres brins des fils de suture étaient déposés dans 100 ml de sérum physiologique stérile tamponné au phosphate (PBS préparé en interne). Au cours des 6 jours suivants, trois brins de chaque type de fil de suture étaient prélevés toutes les 24 h dans la solution de PBS, exposés à l'inoculum bactérien et mis en culture dans des boîtes contenant du milieu TSA. Toutes les boîtes étaient mises à incuber à 37°C pendant 48 h et la présence ou l'absence de zone d'inhibition était déterminée.

TABLEAU 2
Évaluation de l'effet du diamètre des fils : diamètre des zones d'inhibition

	Diamètre moyen de la zone d'inhibition (mm)	
	S. aureus	***S. epidermidis***
Fil de suture		
Taille 0		
+ triclosan	24	27
+ triclosan	25	27
+ triclosan	25	26
Moyenne ± ET	24 ± 0,9	26 ± 1,0
Témoin	0	0
Taille 5-0		
+ triclosan	18	21
+ triclosan	17	20
+ triclosan	19	20
Moyenne ± ET	18 ± 1,2	20 ± 1,0
Témoin	0	0

Tous les échantillons de fil provenaient de lots différents ; la moyenne des diamètres de la zone d'inhibition sur les boîtes de gélose était calculée à partir de trois mesures.

Étude de l'activité antibactérienne contre les souches résistantes à la méticilline

Cette étude se proposait de déterminer l'activité antibactérienne du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan contre des souches de *S. aureus* et de *S. epidermidis* résistantes à la méticilline, après immersion du fil de suture dans une solution aqueuse. Des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine 910, enduits de triclosan à 0,2 % et des fils de suture témoins, étaient découpés en brins de 5 cm en respectant les conditions d'asepsie. Des échantillons en triple étaient préparés. Un lot de brins était déposé dans des boîtes de Pétri stériles et exposé à un inoculum de 0,1 ml contenant 104 CFU de SAMR ou SEMR. De la gélose trypticase soja était versée dans chaque boîte. Après la solidification de la gélose, les boîtes étaient mises à incuber à 37°C pendant 24 h et le diamètre des zones d'inhibition était mesuré. Le lot restant de brins des fils de suture était déposé dans une solution tampon au phosphate (pH 6,8) stérile et mis à incuber à 37°C pendant 24 h. Ces brins étaient prélevés, exposés à l'inoculum et mis en culture dans la gélose sous les conditions d'incubation décrites ci-dessus.

Étude de l'inoculation bactérienne répétée au niveau des nœuds du fil de suture

Cette étude évaluait l'efficacité antibactérienne au niveau des nœuds du fil de suture enduit de triclosan, en cas d'exposition répétée aux micro-organismes à l'étude. Des nœuds distants de 1 cm les uns des autres étaient formés sur des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine 910 enduits de triclosan et sur des fils témoins identiques. Des brins de 5 cm des fils de suture noués étaient déposés dans des boîtes stériles de la gélose TSA et exposés à un inoculum de 10^4 CFU de *S. aureus* ATCC 6538 ou de *S. epidermidis* 51625, dans un volume de 100 µl de sérum physiologique. Les boîtes étaient incubées à 37°C pendant 24 h. Au terme de

TABLEAU 3

Essai d'immersion dans l'eau pendant 7 jours : diamètre de la zone d'inhibition

Diamètre moyen de la zone d'inhibition (mm)								
	jours							**Moyenne cumulative ± ET**
	1	2	3	4	5	6	7	
Concentration en triclosan								
1 %	20	18	20	20	19	21	20	19 ± 1,7
2 %	24	20	22	21	24	24	23	22 ± 1,6*
3 %	27	25	15	25	27	30	27	26 ± 2,0**
Témoin (0 %)	0	0	0	0	0	0	0	

**p < 0,05 par rapport à la concentration à 1 % ; **p < 0,05 par rapport à 1 % et 2 %.*

Tous les échantillons de fil provenaient de lots différents ; la moyenne des diamètres de la zone d'inhibition sur les boîtes de gélose était calculée à partir de trois mesures.

cette période d'incubation, les boîtes sans prolifération bactérienne autour des fils de suture faisaient l'objet d'une deuxième inoculation avec une nouvelle suspension de 104 CFU de bactéries dans un volume de 100 µl de sérum physiologique. Ces boîtes étaient remises en incubation à 37°C pendant 24 h. Trente exemplaires de chaque échantillon testé et de témoins étaient préparés ; 15 exemplaires des échantillons et des témoins étaient exposés à chacun des micro-organismes à l'étude.

Activité antibactérienne en profondeur au niveau des nœuds du fil de suture en gélose

Cette étude évaluait le volume total d'inhibition, en cas d'ensemencement profond dans un tube de gélose. Des nœuds distants de 1 cm les uns des autres étaient formés sur des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine 910 enduits de triclosan et sur des fils témoins identiques. Une petite lame d'acier inoxydable était attachée à l'une des extrémités du fil et celui-ci était déposé dans un tube de grand diamètre contenant 130 ml de gélose. Les tubes de gélose étaient ensemencés avec un inoculum de 10^5 CFU de *S. aureus* ATCC 6538 ou de *S. epidermidis* 51625. Pour chaque échantillon test et son témoin, neuf exemplaires contenant chacun des germes à l'étude étaient préparés. Les tubes étaient mis à incuber à 37°C pendant 24 h. Le volume total d'inhibition était calculé en mesurant la zone d'inhibition à la surface de la gélose et en extrapolant cet effet au volume total du cylindre. Ce calcul reposait sur la formule suivante : $\pi r^2 l$ = volume d'inhibition (r = rayon de la zone d'inhibition, l = longueur du cylindre).

Effets du passage intra-tissulaire du fil de suture

Dans un modèle chez l'animal vivant (porc), des fils de suture stériles 2-0 en polyglactine enduits de triclosan et des fils de suture témoins étaient passés à travers les tissus sous-cutanés aux fréquences suivantes : 0, 5 et 10 fois. D'autres échantillons de l'article à l'étude étaient passés à travers le tissu aponévrotique aux mêmes fréquences. Tous les fils de suture passés à travers les tissus organiques étaient déposés, en respectant les conditions d'asepsie, dans des boîtes de Pétri stériles de 100 x 15 mm. Les boîtes étaient exposées à un inoculum de 10^5 CFU de *S. aureus* ATCC 6538 avant de verser de la gélose TSA stérile sous agitation. Toutes les boîtes étaient mises à incuber à 37°C pendant 48 h et les zones d'inhibition étaient recherchées.

Examen au microscope électronique à balayage

Des documents d'imagerie concernant les fils de suture exposés au SEMR dans un bouillon de culture étaient obtenus par microscopie électronique à balayage. Des brins de 6 pouces (15 cm) d'un fil de suture 2-0 en polyglactine 910 enduit de triclosan étaient déposés individuellement dans différents tubes contenant 30 ml de TSB stérile et exposés à un inoculum de 0,1 ml provenant d'une culture de 24 h du germe à l'étude dans un milieu TSB. Des brins de 6 pouces (15 cm) d'un fil de suture Polysorb, 2-0 (lactomère tressé 9-1 ; U.S. Surgical)

TABLEAU 4

Exposition aux germes résistants à la Meticilline : diamètre de la zone d'inhibition

Diamètre moyen de la zone d'inhibition (mm)				
	SAMR		***SEMR***	
	Fil sec	Fil immergé	Fil sec	Fil immergé
Fil de suture				
Fil 2-0 en polyglactine 910 enduit de triclosan	16	22	17	15
Fil 2-0 en polyglactine 910 Témoin	0	0	0	0
Moyenne du diamètre d'inhibition + ET	21 ± 1,0		21 ± 0,7	

Un lot de fil de suture en polyglactine 910 a été utilisé ; la moitié du lot a fait l'objet d'un traitement dans une solution de triclosan à 0,2 %. La valeur du diamètre moyen a été calculée sur trois boîtes. SAMR/SEMR : Staphylococcus aureus/epidermidis méti-R.

TABLEAU 5
Inoculation répétée au niveau des nœuds du fils de suture

	Prolifération bactérienne adjacente au fil de suture (+/-)			
	S. aureus		***S. epidermidi***	
	Inoculum 1	*Inoculum 2*	*Inoculum 1*	*Inoculum 2*
Fil de suture				
Fil 2-0 en polyglactine 910 enduit de triclosan	-	-	-	-
Fil 2-0 en polyglactine 910 Témoin	+	SO	+	SO

SO = Sans Objet

TABLEAU 6
Volume d'inhibition en profondeur dans la gélose

	Volume moyen d'inhibition (cm^3)	
Fil de suture	***S. aureus***	***S. epidermidis***
+ triclosan	17,8 ± 0,22	14,5 ± 0,36
- triclosan	0*	0*

**p<0,05*
Fil de suture 2-0 en polyglactine 910 enduit ou non de triclosan.

étaient préparés de la même manière. Les tubes étaient mis à incuber à 37°C pendant 24 h. Au terme de cette période d'incubation, les fils de suture faisaient l'objet du traitement ci-dessous en vue de l'examen au microscope électronique à balayage.

Chaque segment du fil de suture était extrait du bouillon de culture et rincé sous agitation au vortex pendant 10 secondes dans 100 ml de sérum physiologique stérile. Les brins de fil de suture lavés étaient fixés pendant 5 minutes dans une solution tamponnée de formol à 10 %. Après fixation, les échantillons de fil étaient déshydratés par exposition séquentielle de 5 minutes à l'éthanol aux concentrations suivantes : 50 %, 70 %, 85 %, 95 % et 100 %. Après une étape finale de déshydratation comportant une exposition de 5 minutes à l'hexaméthylènedisilazane, les échantillons étaient séchés à l'air. Pour l'examen au microscope électronique à balayage destiné à visualiser les bactéries, un microscope JEOL JSM-5900LV (Japan Electronics and Optics Laboratory, Tokyo, Japon) était utilisé.

Étude chez l'animal

Un porc femelle (croisement Yorkshire-Landrace, Barton's West End Facility, Oxford, NJ, USA) de 90 livres (40 kg) était utilisée dans cette étude. L'animal était traité conformément aux directives de la loi sur le bien-être des animaux de l'USDA (CFR 9, parties 1, 2 et 3) [11] et aux recommandations énoncées dans le document intitulé *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals* [12].

Méthodes statistiques

Les données étaient comparées à l'aide de tests *t* de Student pour données non appariées. Le seuil de significativité était fixé à une valeur de $p < 0,05$.

▮ RÉSULTATS

Effets de l'immersion dans l'eau pendant 24 h

Les résultats concernant les zones d'inhibition sont présentés dans le Tableau 1. Des zones d'inhibition ont été observées indépendamment du diamètre des fils de suture en polyglactine 910 enduits de triclosan. La présence d'une zone d'inhibition indique qu'il existe une inhibition de la croissance des micro-organismes au contact du fil de suture ou même à distance de celui-ci. Des zones d'inhibition ont été observées au niveau des fils de suture secs et préalablement immergés. Aucune zone d'inhibition n'a été observée au niveau des fils de suture témoins en polyglactine 910. La Figure 1 montre l'aspect typique des zones d'inhibition.

TABLEAU 7
Passage intra-tissulaire du fil de suture

	Diamètre moyen de la zone d'inhibition (mm, moyenne ± ET) en fonction du nombre de passages à travers les tissus organiques		
Fil de suture	**0 passage**	**5 passages**	**10 passages**
+ triclosan-aponévrose	29 ± 4	16 ± 2*	14 ± 0**
+ triclosan-tissu sous-cutané	28 ± 2	18 ± 2*	14 ± 0,5**
- triclosan	0	0	0

**p<0,05 par rapport à l'absence de passage ; **p<0,05 par rapport à 0 et 5 passages.*
†p<0,05 par rapport au fil de suture enduit de triclosan.

Étude de l'effet du diamètre du fil de suture

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 2. Chacun des trois lots des fils de suture de taille 0 et 5-0 en polyglactine 910 enduits de triclosan a présenté une zone d'inhibition de la croissance bactérienne. Aucune zone d'inhibition n'a été observée au niveau des fils de suture témoins en polyglactine 910.

Étude de l'immersion dans l'eau pendant 7 jours

Les résultats de l'étude de l'immersion dans une solution aqueuse pendant 7 jours sont présentés dans le Tableau 3. Après chaque exposition bactérienne, le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan a présenté une zone d'inhibition de la croissance bactérienne, alors qu'aucune inhibition n'a été observée au niveau des fils de suture témoin en polyglactine 910 sans triclosan.

Etude de l'activité antibactérienne contre des souches résistantes à la méticilline

Les résultats de l'étude de l'activité antibactérienne vis-à-vis de micro-organismes résistants à la méticilline sont présentés dans le Tableau 4. Le fil de suture enduit de triclosan à une faible concentration a présenté des zones d'inhibition des deux souches de staphylocoques résistantes à la méticilline. Aucune zone d'inhibition n'a été observée au niveau des fils de suture témoins.

Étude de l'inoculation bactérienne réitérée au niveau des nœuds du fil de suture

L'exposition aux bactéries n'a pas entraîné de croissance bactérienne au niveau des nœuds du fil de suture enduit de triclosan, même après deux expositions à l'inoculum bactérien. En revanche, l'inoculum bactérien a proliféré abondamment autour des fils de suture témoins. Ces données sont présentées dans le Tableau 5.

Activité antibactérienne en profondeur au niveau des nœuds du fil de suture dans la gélose

L'activité inhibitrice du triclosan a été observée dans les trois dimensions de l'espace au niveau des fils de suture enduits de triclosan, alors qu'aucune inhibition n'a été constatée au niveau des fils de suture témoins. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Effets du passage intra-tissulaire du fil de suture

Les fils de suture sont fréquemment soumis à plusieurs passages intra-tissulaires. Des zones d'inhibition bactérienne ont été observées au niveau de tous les fils de suture enduits de triclosan, alors qu'aucune zone d'inhibition n'était visible au niveau des fils témoins. Les zones d'inhibition les plus étendues ont été observées au niveau des fils de suture ayant fait l'objet d'un nombre plus faible de passages intra-tissulaires, mais il il est improbable, dans la pratique clinique, qu'un même fil de suture effectue plus de 10 passages intra-tissulaires. Les données de ces études sont présentées dans le Tableau 7.

Examen au microscope électronique à balayage

La Figure 2 montre les différences observées entre les effets du fil de suture enduit de triclosan et du fil de suture témoin. Il apparaît que la densité bactérienne au niveau du fil de suture enduit de triclosan était très faible, alors que la densité bactérienne était constamment élevée sur toute la longueur des fils de suture sans triclosan. La densité bactérienne de l'inoculum dans cette étude *in vitro* a été de 107 CFU/ml, ce qui correspond à un niveau d'exposition beaucoup plus élevé que celle susceptible d'apparaître en situation clinique.

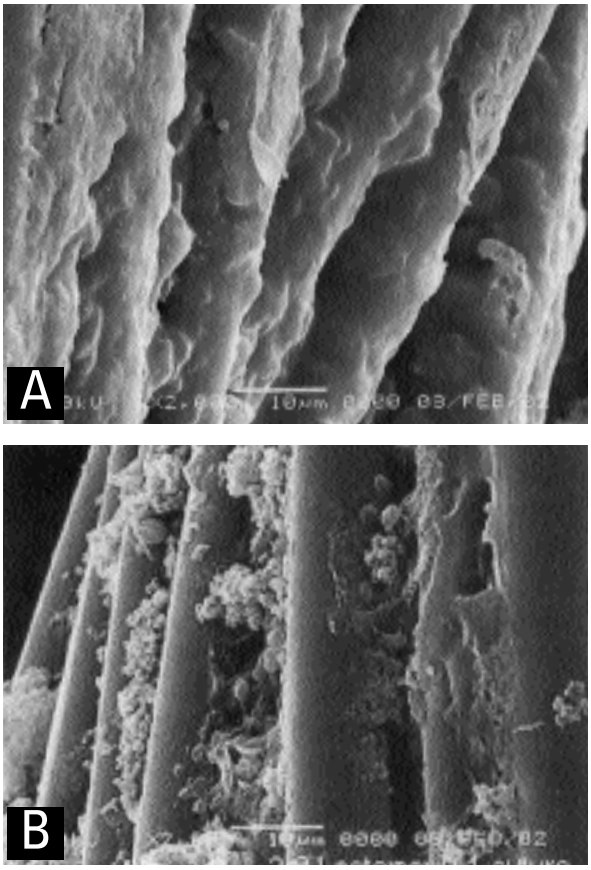


FIGURE 2. *Zone d'inhibition. Aspect des fils de suture en microscopie électronique à balayage. Les fils de suture ont été exposés pendant 24 h à SEMR. (A) Fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan. (B) Fil de suture tressé en lactomère 9-1. Absence de colonisation bactérienne du fil de suture enduit de triclosan. Grossissement x 2000.*

DISCUSSION

La corrélation entre, d'une part la structure et la composition chimique des fils de suture et, d'autre part le risque d'adhérence bactérienne induisant une infection post-opératoire a fait l'objet de nombreuses études [13-15]. Les résultats de ces études indiquent que le risque d'adhérence et de colonisation bactérienne est indépendant de l'origine naturelle ou synthétique du fil et de la structure monofilamenteuse ou multifilamenteuse du produit. Il apparaît également que la colonisation bactérienne est corrélée au site de l'intervention chirurgicale. Ainsi, toute innovation technologique permettant de diminuer efficacement et dans de bonnes conditions de tolérance le risque de colonisation bactérienne au niveau d'un fil de suture chirurgical constitue un apport intéressant dans l'arsenal thérapeutique chirurgical.

Les données des études *in vitro* réalisées dans des conditions contrôlées et reproductibles permettent de préciser les interactions entre le substrat physique et l'espèce bactérienne. La mesure des zones d'inhibition est une méthode utilisée depuis longtemps dans l'estimation de l'activité inhibitrice des antibiotiques vis-à-vis de

souches bactériennes spécifiques. Cette technique est utilisée pour déterminer l'activité d'agents anti-infectieux diffusibles : la diffusion du principe actif à partir du disque se traduit par une décroissance logarithmique de sa concentration. La sensibilité bactérienne au principe actif étudié est estimée à partir de l'aspect et de la taille de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne. Il convient néanmoins de souligner que la mesure de la zone d'inhibition est généralement utilisée dans le cas des germes à croissance rapide et non dans les études des micro-organismes anaérobies, filamenteux ou à croissance lente [16,17].

Les données présentées ci-dessus indiquent que le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan présente *in vitro* une activité antibactérienne vis-à-vis de *S. aureus* et de *S. epidermidis,* par rapport aux fils de suture témoins. L'activité antibactérienne est objectivée au niveau de fils de suture de diamètres différents.

L'activité antibactérienne a été observée même après une exposition prolongée du fil de suture à une solution aqueuse tamponnée. Le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan en faibles quantités a inhibé la prolifération de souches de *S. aureus* et de *S. epidermidis* résistantes à la méticilline même après l'exposition du fil à une solution aqueuse pendant 24 h. Les faibles concentrations de triclosan dans le revêtement du fil de suture ont permis d'obtenir une réduction considérable de la colonisation bactérienne par rapport aux fils témoins, comme le montrent les documents d'imagerie au microscope électronique à balayage.

Une inhibition de la colonisation bactérienne a été observée au niveau des nœuds du fil de suture enduit de triclosan, même après une exposition réitérée à des inoculums bactériens. Le volume moyen d'inhibition autour des nœuds du fil de suture au triclosan a été de 14,5 cm^3 en présence de *S. epidermidis* et de 17,8 cm^3 en présence de *S. aureus*. Des zones d'inhibition ont été observées autour des fils de suture au triclosan, même après 5 à 10 passages des fils au travers des aponévroses ou des tissus sous-cutanés. Les résultats de ces expériences indiquent que l'exposition à une solution aqueuse et les passages intra-tissulaires entraînent une déperdition du triclosan ; néanmoins, la quantité résiduelle de triclosan exerce une activité antibactérienne quantifiable *in vitro*.

L'étude a porté sur un fil de suture tressé, de sorte que la déperdition en triclosan intéresse vraisemblablement la surface externe du fil alors qu'une quantité suffisante demeure dans les interstices des tresses qui constituent le fil de suture. La persistance de l'activité antibactérienne après inoculation réitérée au niveau des nœuds du fil de suture et l'existence d'un volume d'inhibition significatif autour de ces nœuds indiquent qu'ils n'exercent aucune incidence sur l'efficacité de l'enduction antibactérienne.

▮ CONCLUSION

Les données recueillies dans cette étude permettent de conclure que le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan exerce une activité antibactérienne qui se traduit par la prévention de la colonisation *in vitro* des fils de suture par *S. aureus* ou par *S. epidermidis*.

RÉFÉRENCES

1. *Vadaux P, François P, Lew DP, et al. Host factors predisposing to and influencing therapy of foreign body infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Infections associated with indwelling medical devices, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2000.*
2. *Anderson JA, Marchant RE. Biomaterials: Factors favoring colonization and infection. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Infections associated with indwelling medical devices, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2000.*
3. *Haas DW, Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis of infections associated with foreign bodies. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Infections associated with indwelling medical devices, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2000.*
4. *Hirshman HP, Schurman D, Kajiyama G. Penetration of Staphylococcus aureus into sutured wounds. J Orthopaedic Res 1984;2:269-271.*
5. *Foster TJ, Hook M. Molecular basis of adherence of Staphylococcus to biomaterials. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Infections associated with indwelling medical devices, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2000.*
6. *Novick RP. Regulation of pathogenicity in Staphylococcus aureus by peptide-based density-sensing system. In: Dunny GM, Winans SC, eds. Cell-cell signaling in bacteria. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.*
7. *Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. Am J Infect Control 1996;24:209-218.*
8. *Irish D, Eltringham I, Teall A, et al. Control of an outbreak of an epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus also resistant to muciprocin. J Hosp Infect 1998;39:19-26.*
9. *Webster J, Faoagali JL, Cartwright D. Elimination of methicillin-resitant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. J Paedr Child Health 1994;30:59-64.*
10. *Jones RD, Jampani HB, Newman JL, et al. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. Am J Infect Control 2000;28:184-196.*
11. *CFR (Code of Federal Regulations), Title 9; Parts 1, 2, and 3 (Docket No. 89-130). Federal Register. Vol. 54, No. 168, August 31, 1989, and 9CFR Part 3 (Docket No. 90-218). Federal Register. Vol. 56, No. 32, February 15, 1991.*
12. *Committee on the Care and Use of Laboratory Animals, Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publ. No. 86-23. Bethesda, Maryland: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1985.*
13. *Chu, CC, Williams, DF. Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesionæA possible link to wound infection. Am J Surg 1984;147:197-204.*
14. *Katz S, Izhar M, Mirelman D. Bacterial adherence to surgical sutures: A possible factor in suture-induced infection. Ann Surg 1981;194:1:35-41.*
15. *Alexander JW, Paneka PH, Rodheaver GT. Physical and chemical configuration of sutures in the development of surgical infection. Ann Surg 1973;177;679-687.*
16. *Atlas RM, ed. Principles of microbiology. Boston, MA: WCB/McGraw-Hill, 1997:472-473.*
17. *Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, eds. Manual of clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press, 1995:1337.*

CORRESPONDANCE :

Stephen Rothenburger, Ph.D.
Ethicon, Inc.
Route 22 West P.O. Box 151
Somerville, NJ 08876, USA.

E-mail : srothenb@ethus.jnj.com

Le triclosan : propriétés chimiques, sécurité d'emploi et utilisation comme antibactérien au fil de suture VICRYL* Plus (fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan)

Thomas A. Barbolt

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Evaluation de la sécurité d'emploi de l'antiseptique triclosan et de la biocompatibilité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan.

MÉTHODES

Les valeurs de la dose létale à 50 % (DL_{50}) après une exposition unique au triclosan par différentes voies d'administration ont été déterminées chez plusieurs espèces animales. Des études sur 1 an ont évalué la toxicité subaiguë et chronique d'une exposition dermique ou par voie orale au triclosan dans de nombreuses espèces animales. Des études de toxicité chronique par voie orale et de carcinogénicité ont été menées chez des rongeurs et des non-rongeurs. La génotoxicité du triclosan a été évaluée par une batterie de tests standards. La toxicité sur la reprodution et le pouvoir tératogène ont été étudiés chez des rongeurs et des non-rongeurs. Le risque de sensibilisation a été évalué par des études d'immunotoxicité chez le cobaye et lors d'expositions itératives au moyen de patchs chez l'homme. Le profil métabolique du triclosan a été défini par des études pharmacocinétiques conduites chez l'animal et chez l'homme. L'évaluation préclinique de la biocompatibilité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan a comporté des études *in vitro* de cytotoxicité et des études *in vivo* de réactions intra-cutanées, des études sur la pyrogénicité et son profil de résorption dans les structures musculaires.

RÉSULTATS

La DL_{50} du triclosan administré par voie orale se situe entre 3 750 et 5 000 mg/kg ; elle est >14 600 mg/kg en administration sous-cutanée. Le facteur de sécurité calculé lors des études avec administration réitérée quotidienne représente 1 000 à 25 000 fois la dose sans effet observable. Aucun élément en faveur d'une carcinogénicité ou d'une génotoxicité n'a été mis en évidence dans les espèces animales étudiées. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence de pouvoir tératogène. Aucun élément en faveur d'une sensibilisation cutanée n'a été rapporté lors des études contrôlées. Les études pharmacocinétiques chez l'animal et chez l'homme montrent que le triclosan est rapidement absorbé, a une large distribution dans l'organisme, est métabolisé par le foie et est éliminé par voie rénale ; aucune donnée ne permet d'évoquer un phénomène d'accumulation. Les études de biocompatibilité montrent que le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan n'est pas cytotoxique, n'entraîne pas d'irritation et est apyrogène. En outre, une étude de l'implantation intramusculaire du fil de suture a montré que la réaction tissulaire, la cicatrisation et le profil de résorption étaient comparables à ceux du fil de suture en polyglactine 910 actuel.

CONCLUSION

Les nombreuses données toxicologiques plaident en faveur de la sécurité d'emploi du triclosan et les études sur la biocompatibilité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan montrent la bonne sécurité d'emploi de ce fil de suture en pratique clinique. L'importance clinique des infections au niveau des sites d'intervention chirurgicale et les quantités relativement faibles de triclosan nécessaires pour inhiber la colonisation bactérienne de la suture amènent à conclure que cette technique de prévention des infections microbiennes est bien adaptée à l'utilisation prévue.

■ Le triclosan (2,2,4'-TRICHLORO-2'-HYDROXYDIPHÉNYLÉTHER) est un antiseptique synthétique non ionique à large spectre utilisé dans les produits d'hygiène corporelle depuis plus de 30 ans. Il est relativement insoluble dans l'eau et soluble dans différents solvants organiques. Le triclosan a été utilisé récemment dans la formulation de produits d'hygiène buccale destinés à prévenir la plaque dentaire [1]. Il a également été étudié comme principe actif dans les produits de nettoyage chirurgical [2].

▮ PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

On sait que les produits à base de composés aromatiques chlorés tels que le triclosan peuvent contenir des dibenzo-p-dioxines et des dibenzofuranes polychlorés qui sont des sous-produits du processus de synthèse industrielle. Néanmoins, l'optimisation des réactions chimiques et des étapes de purification a permis de réduire les taux de ces produits toxiques à des niveaux négligeables qui ne sont pas susceptibles d'entraîner un risque médical. IRGACARE®, MP (Laboratoires Ciba Specialty Chemicals, Toms River, NJ, USA) est un antiseptique hautement purifié, répondant aux spécifications du triclosan de la pharmacopée américaine (USP), qui n'entraîne qu'une exposition minime à ces résidus [3]. Compte-tenu de la valeur moyenne de l'exposition environnementale (essentiellement alimentaire) à ces résidus toxiques calculée par l'Agence de protection de l'environnement des Etats-Unis (119 pg/jour chez un individu de 58 kg), l'exposition associée au fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan (fil de suture antibactérien VICRYL* Plus ; Ethicon, Somerville, NJ, USA) représenterait, dans le cas le plus défavorable, 0,00016 % de l'exposition spontanée liée à l'environnement.

▮ SÉCURITÉ D'EMPLOI

Le profil de sécurité d'emploi du triclosan est connu depuis longtemps : défini initialement par les Laboratoires Ciba Chemical Corporation puis précisé par de nombreux auteurs, il a fait l'objet de plusieurs revues analytiques [1,4,5-7]. Les conclusions des études les plus pertinentes, comprenant les études publiées et celles présentées dans le dossier de référence (*Drug Master File)* du triclosan (citées avec l'autorisation des Laboratoires Ciba Specialty Chemicals) sont résumées ci-après. Le Tableau 1 présente les résultats des études de toxicité aiguë et subaiguë. Le Tableau 2 présente un résumé des conclusions des autres études de toxicité.

▮ TOXICITÉ AIGUË

La toxicité aiguë du triclosan (après exposition unique) a été évaluée chez l'animal en utilisant différentes voies d'administration [5]. La toxicité par voie orale est faible : la DL_{50} est de 4 350 mg/kg chez la souris, 3 750-5 000 mg/kg chez le rat et > 5 000 mg/kg chez le chien. Chez le lapin, la DL_{50} est > 9 300 mg/kg en cas d'exposition dermique sous un pansement occlusif. Il convient de souligner que la DL_{50} a été > 14 700 mg/kg chez le rat en injection sous-cutanée, cette voie d'administration simulant l'exposition à un fil de suture implanté. On considère qu'une DL_{50} située entre 2 000 et 5 000 mg/kg permet de conclure à l'absence relative de toxicité d'un produit.

▮ TOXICITÉ SUBAIGUË

L'exposition dermique et par voie orale au triclosan pendant une période prolongée a été étudiée chez différentes espèces animales ; les doses sans effet observable (NOEL : *No-Observed Effect Levels*) et les facteurs de sécurité ont été définis [5]. Le facteur de sécurité est une mesure de la sécurité relative. Il est calculé en divisant la valeur du NOEL par le niveau d'exposition le plus défavorable prévu chez l'homme (0,003 mg/kg). Un facteur de sécurité de 100 à 1 000 constitue une garantie de sécurité d'emploi de nombreux matériaux. Ces marges de sécurité sont encore plus importantes si, comme cela a été fait dans ces études, l'on compare l'exposition au triclosan au niveau d'une seule suture dans un seul site anatomique aux situations expérimentales d'administration quotidienne réitérée et prolongée.

Une étude de 90 jours a conclu que le NOEL lors de l'administration quotidienne par voie orale chez le rat était de 50 mg/kg avec un facteur de sécurité de 16 667 [8]. Aucun phénomène toxique n'a été observé après application dermique quotidienne de 2 ml d'une solution à 3 % de triclosan dans de l'huile de maïs pendant 2 semaines. Dans une étude de 13 semaines chez le lapin, le NOEL de l'administration quotidienne par voie orale a été de 3 mg/kg avec un facteur de sécurité de 1 000 [9]. Dans cette étude, aucune toxicité n'a été observée après application dermique quotidienne de 3 mg/kg de triclosan dans du propylène glycol pendant 13 semaines. Chez le chien, le NOEL en administration orale quotidienne (gélules) pendant 13 semaines a été de 12,5 mg/kg avec un facteur de sécurité de 4 167. Aucun signe de toxicité n'a été observé après application dermique quotidienne d'une solution de triclosan à 0,1 % pendant 3 semaines. Dans une étude d'administration quotidienne de triclosan par voie orale pendant 13 semaines chez le hamster, le NOEL a été

TABLEAU 1
Paramètres de toxicité aiguë et subaiguë du triclostan chez les animaux de laboratoire

	Souris	*Rat*	*Chien*	*Hamster*	*Babouin*	*Lapin*
Toxicité aiguë, mg/kg						
DL_{50} par voie orale	*4 350*	*3 750*	*5 000*			
DL_{50} par voie sous-cutanée		*>14 700*				
Toxicité subaiguë						
NOEL* (mg/kg)		*50*	*12,5*	*75*	*30*	*3*
Facteur de sécurité		*16 667*	*4 167*	*25 000*	*10 000*	*1000*

**NOEL : No-Observed Effect Level = dose sans effet observable.*

TABLEAU 2
Évaluation de la toxicité du triclosan

Test	*Mode expérimental*	*Résultat*
Toxicité chronique et carcinogénicité	Rat	Négatif
	Hamster	Négatif
Génotoxicité	Test d'Ames	Négatif
	Cellules lymphomateuses de souris	Négatif
	Test des micronoyaux chez la souris	Négatif
Toxicité sur la reproduction	Rat	Négatif
	Lapin	Négatif
Immunotoxicité	Cobaye	Négatif
	Homme	Négatif
Cytotoxicité	Fibroblastes L-929	Négatif
Réaction intra-cutanée	Lapin	Négatif
Pyrogénicité	Lapin	Négatif

de 75 mg/kg avec un facteur de sécurité de 25 000 [10]. Ce résultat est particulièrement important en raison de la similarité du métabolisme du triclosan chez le hamster et l'espèce humaine. Chez le babouin, le NOEL lors de l'administration quotidienne par voie orale pendant 1 an a été de 30 mg/kg (facteur de sécurité : 10 000) [11].
L'absence de toxicité au cours de l'exposition dermique (rat, lapin, chien) n'est pas entièrement imputable à une absence d'absorption car le taux d'absorption du triclosan appliqué sur une peau saine est de 10 à 25 %. A titre d'exemple, le nettoyage du corps entier chez l'homme avec un savon contenant 1 % de triclosan entraînerait l'absorption de 21,77 mg de produit, soit 0,311 mg/kg [12].

TOXICITÉ CHRONIQUE

Une étude sur 2 ans de la toxicité chronique et de la carcinogénicité chez le rat a reposé sur l'administration quotidienne de 3 000 ppm de triclosan (168 mg/kg/jour chez les mâles et 218 mg/kg/jour chez les femelles). Elle n'a mis en évidence aucun effet carcinogène [13]. En tenant compte de l'apparition d'anomalies hépatiques de nature non cancéreuse, le NOEL chez cette espèce animale est de 1 000 ppm (52 mg/kg/jour chez les mâles et 67 mg/kg/jour chez les femelles) correspondant à des taux sanguins de triclosan respectifs de 27 et 26 g/ml (ppm) après 2 ans d'exposition. Une analyse critique indépendante de cette étude a confirmé l'absence de carcinogénicité du triclosan [14]. D'autre part, une étude de la toxicité chronique et de la carcinogénicité chez le hamster a conclu que le NOEL est de 75 mg/kg chez cette espèce animale et n'a mis en évidence aucun effet carcinogène avec toutes les doses étudiées [15].

GÉNOTOXICITÉ

Le triclosan a subi une batterie classique de tests de génotoxicité comprenant le test d'Ames (étude *in vitro* chez des bactéries) [16], l'étude *in vitro* des mutations ponctuelles dans les cellules de lymphomes de souris [17] et le test des micronoyaux chez la souris (étude *in vivo* des anomalies chromosomiques) [18]. Les résultats de ces études ont permis de conclure à une absence de mutagénicité du triclosan. D'autre part, aucun élément en faveur d'une induction de la synthèse non programmée de l'ADN n'a été mis en évidence lors de l'exposition au triclosan [19]. L'absence de génotoxicité du triclosan a été confirmée par des études utilisant d'autres modèles expérimentaux. Ces résultats sont corrélés à la négativité des études de carcinogénicité décrites ci-dessus.

TOXICITÉ REPRODUCTIVE

La toxicité du triclosan sur les fonctions de reproduction a été évaluée par deux études sur deux générations chez le rat [20], plusieurs études de la tératogénicité chez cette même espèce [21] et chez le lapin [22] et des études sur les effets du produit sur la gestation et le développement postnatal chez le rat [23]. Les données ont permis de conclure à l'absence d'effet défavorable du triclosan sur la fécondité, à son absence de pouvoir tératogène et à son absence d'effet sur le développement postnatal.

IMMUNOTOXICITÉ

Aucun élément en faveur d'une sensibilisation cutanée n'a été mis en évidence dans les études d'immunotoxicité du triclosan chez le cobaye (tests de maximisation [24] et de Buehler [25]), ni lors de l'exposition réitérée au moyen de patchs chez l'homme. Quelques cas de dermatite de contact chez l'homme après l'exposition à des produits contenant du triclosan ont été signalés [26]. Mais on estime que le risque de sensibilisation par contact chez les patients est faible ou nul [27], notamment en raison de la quantité très faible de ce produit utilisé dans les fils de suture.

PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE

Le triclosan a fait l'objet de nombreuses études pharmacocinétiques (ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination), notamment en administration orale et en application dermique ; ces études ont fait l'objet de revues [28]. Une évaluation "reposant sur les niveaux de preuve" des données pharmacocinétiques a permis de conclure à une sécurité d'emploi satisfaisante des dentifrices et des bains de bouche contenant du triclosan chez l'homme.

Le triclosan est rapidement absorbé au niveau du tube digestif ; 50 à 100 % de la dose administrée étant absorbés dans les

différentes espèces animales. Les données d'élimination fécale et urinaire indiquent que l'absorption du triclosan est pratiquement complète après une administration orale chez l'homme. Le triclosan se distribue largement dans l'organisme, se lie à l'albumine sérique et, en fonction de la durée d'exposition, est retrouvé sous forme de métabolites sulfoconjugués et/ou glycuroconjugués. Les taux sanguins de triclosan sous forme libre sont faibles avec une prédominance des formes conjuguées.

Globalement, l'ensemble des données indique qu'il n'existe pas de phénomène d'accumulation du triclosan dans le compartiment plasmatique, ni de séquestration du produit dans l'organisme après une administration unique ou réitérée. Cette notion est corroborée par la récupération pratiquement complète du triclosan libre et de ses métabolites dans les urines et dans les selles et par le retour rapide des taux plasmatiques à leurs valeurs initiales après arrêt de l'exposition au triclosan. L'utilisation de plusieurs produits d'hygiène corporelle contenant du triclosan s'accompagne de taux plasmatiques très faibles avec un ordre de grandeur d' une partie par milliard.

▮ SÉCURITÉ D'EMPLOI DU FIL DE SUTURE EN POLYGLACTINE 910 ENDUIT DE TRICLOSAN

Un fil de suture synthétique résorbable doté de propriétés antimicrobiennes a été créé en ajoutant du triclosan au fil de suture actuel VICRYL* (polyglactine 910) (Ethicon). Comme le triclosan constitue un "nouveau" composant au fil de suture actuellement commercialisé, une nouvelle analyse des données publiées a été effectuée en fonction de cette innovation. L'évaluation de la biocompatibilité a donc consisté à analyser la sécurité d'emploi de ce nouveau produit à partir des données actuelles sur le fil de suture en polyglactine 910 et sur le triclosan, et en effectuant des études spécifiques sur le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan dans les situations d'exposition les plus défavorables, puisque le fil était teinté par un colorant violet D&C n° 2.

Compte-tenu du niveau très faible d'exposition au triclosan, de son métabolisme et de son élimination rapide et de l'absence de phénomène d'accumulation, il n'était pas anticipé que l'exposition au fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan provoque des phénomènes toxiques. Cette hypothèse est encore plus probable si l'on compare la situation d'exposition progressive au triclosan au cas plus défavorable comportant une libération immédiate et complète du triclosan dans le compartiment plasmatique.

Ce programme d'évaluation de la biocompatibilité était conforme aux normes ISO (*International Standards Organization*) 10993-1 intitulées "Évaluation Biologique des Dispositifs Médicaux – Évaluation et Essais", au Mémorandum Général n° G95-1 de la FDA des États-Unis concernant l'application de ces recommandations et au document intitulé "Guide des Sutures Chirurgicales 510k(s)" publié par la FDA. En raison de l'exposition prolongée des structures tissulaires au fil de suture (supérieure à 30 jours), celui-ci a été assimilé à un implant. Le produit devait donc faire l'objet d'une série d'études de biocompatibilité portant sur la cytotoxicité, la sensibilisation, les réactions intra-cutanées, la toxicité aiguë systémique, la pyrogénicité, la toxicité subaiguë et chronique, la génotoxicité, l'implantation et la carcinogénicité. Toutefois, il existe déjà un long historique en faveur de la sécurité d'utilisation en pratique clinique du fil de suture en polyglactine 910, démontrant que ce matériau synthétique résorbable se caractérise par un profil de tolérance particulièrement favorable.

Il a été estimé que cette expérience clinique importante concernant l'utilisation du fil de suture en polyglactine 910, ainsi que la fréquence de l'exposition aux produits contenant du triclosan permettaient de s'affranchir de la réalisation de nouvelles études de sensibilisation, de toxicité systémique aiguë et de toxicité subaiguë. La toxicité chronique et la carcinogénicité du fil de suture en polyglactine 910 a déjà été étudiée chez le rat et les résultats ont permis de conclure à un profil de tolérance satisfaisant et une absence de pouvoir cancérigène [29]. L'absence de carcinogénicité, ainsi que l'expérience clinique acquise à long terme, ont permis de s'affranchir de l'évaluation du fil de suture en polyglactine 910 par une batterie complète de tests de génotoxicité. Ce fil de suture biodégradable avait été assimilé à un médicament lors de son enregistrement et les résultats de l'étude de son métabolisme (ADME) étaient satisfaisants.

Estimation de l'exposition au fil de suture

La seule différence entre le fil de suture en polyglactine 910 classique et le nouveau produit est l'adjonction de triclosan, à raison de 100-500 ppm. Si l'on admet que la quantité maximale de triclosan sur un fil de suture 2-0 (1,2 mg/cm) est de 300 ppm, l'organisme devrait être exposé à 0,18 mg de triclosan pour 5 mètres de fil de suture (il s'agit de la quantité la plus défavorable au cours d'une grande intervention chirurgicale). Dans le cas peu vraisemblable d'une absorption complète du triclosan en une seule journée, l'exposition maximale serait de 0,003 mg/kg chez une femme adulte de 58 kg (en retenant le cas le plus défavorable concernant la masse corporelle). Pour un volume plasmatique minimal de 2 litres, le taux plasmatique de triclosan dans ce cas le plus défavorable serait de 90 µg/l (90 parties par milliard).

On estime que chez un individu de 70 kg, l'absorption orale quotidienne de triclosan est de 0,06 mg/kg/jour lors de l'utilisation de dentifrices et de bains de bouche contenant ce produit. L'absorption transdermique lors de l'utilisation quotidienne de produits d'hygiène cutanée contenant du triclosan se situe chez l'adulte entre 0,013 mg/kg (modalités habituelles d'utilisation) et 0,048 mg/kg [1]. La concentration totale en triclosan dans l'organisme due à l'utilisation de produits de consommation courante se situe donc entre 0,073 mg/kg et 0,108 mg/kg chez un adulte de 70 kg. La comparaison du taux d'absorption du triclosan contenu dans le fil de suture chez un patient de 58 kg (cas le plus défavorable) à l'absorption estimée la plus raisonnable du triclosan lors de l'utilisation des produits de consommation amène à conclure que la concentration totale en triclosan est 29 fois plus élevée avec ces produits qu'avec le fil de suture (0,088 mg/kg chez un patient de 58 kg).

Les concentrations plasmatiques de triclosan sont pratiquement toujours plus élevées après l'utilisation de produits de consommation courante que dans le cas le plus défavorable d'exposition au fil de suture. Néanmoins, l'évaluation "reposant sur les niveaux de preuve" de la base de données pharmacocinétiques indique que même ce degré d'exposition plus élevé induit par les produits de consommation courante n'entraîne pas de risque particulier chez l'homme. Comparativement aux concentrations plasmatiques calculées dans le cas le plus défavorable d'une libération immédiate et

FIGURE 1.
Fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan 7 jours après l'implantation. Discrète réaction granulomateuse inflammatoire autour du fil de suture avec prédominance de macrophages et présence d'une fibrose précoce. Le muscle strié adjacent est normal. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Grossissement x 25.

complète du triclosan à partir des fils de suture, les concentrations observées à la suite d'une exposition quotidienne au triclosan dans les produits de consommation courante sont deux à trois plus élevées chez l'adulte et cinq fois plus élevées chez l'enfant. D'autre part, la concentration plasmatique calculée dans le scénario le plus défavorable, à savoir 90 µg/l (90 parties par milliard) est mille fois plus faible que celle observée chez le rat (26,3-88,6 ppm) après l'administration d'une dose NOEL de triclosan (1 000 ppm mélangés à la nourriture pendant 2 ans). Il a été estimé que cette concentration pouvait être utilisée comme valeur de référence dans les études cliniques de toxicité du triclosan.

▮ ÉTUDES RÉCENTES DE LA TOLÉRANCE

Plusieurs études ont évalué la biocompatibilité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan dans le cas le plus défavorable (teneur maximale en triclosan). Les études de cytotoxicité, de réactions intra-cutanées, de pyrogénicité, du profil d'absorption et de réactions intra-musculaires ont été menées conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire de la *Food and Drug Administration* des États-Unis.

Cytotoxicité

Une étude de cytotoxicité *in vitro* a été menée conformément aux normes ISO 10993-5 intitulées "Évaluation biologique des dispositifs médicaux, partie 5 : tests de cytotoxicité *in vitro*" [30]. Un extrait du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan a été préparé dans un milieu essentiel minimal de culture à 37 °C pendant 24 h après adjonction de sérum à 5 % et d'antibiotiques à 2 %. L'extrait du fil de suture, un témoin réactif et des extraits de sutures témoins négatifs et positifs ont été mis pendant 48 h au contact de triples cultures de couches unicellulaires confluentes de fibroblastes L-929 de souris sous une atmosphère à 5 % de CO2. Les cultures cellulaires ont été incubées à 37 °C pendant 48 h sous une atmosphère à 5 % de CO2 et les cellules ont été examinées au microscope à la recherche d'anomalies morphologiques. L'extrait du fil de suture n'a pas entraîné de cytolyse, ni de phénomène toxique au niveau cellulaire. L'étude a permis de conclure à l'absence de cytotoxicité du produit.

Réaction intra-cutanée

Une étude *in vivo* de la réaction intra-cutanée a été menée conformément à la norme ISO 10993-10 "Test d'irritation et de sensibilisation : Partie 10 "[31]. Des extraits du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan ont été préparés dans du sérum physiologique ou de l'huile de sésame à 37 °C pendant 24 h. Chaque extrait du produit à l'étude et leurs substances témoins respectives ont été injectés par voie sous-cutanée dans un volume de 0,2 ml au niveau de cinq sites distincts sur le dos de trois lapins. L'apparition d'un érythème ou d'un œdème a été recherchée au niveau des sites d'injection 24, 48 et 72 h après l'administration. L'index d'irritation primaire au niveau des sites d'injection intra-cutanée des extraits préparés dans le sérum physiologique ou dans l'huile de sésame a été négligeable, ce qui a permis de conclure à une absence de pouvoir irritant du produit.

Pyrogénicité du produit

Une étude *in vivo* a été menée conformément aux recommandations méthodologiques de l'USP [32] et à celles de la norme ISO 10993-11 "Essais de toxicité systémique, partie 11", afin de déterminer la pyrogénicité du fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan [32]. Un extrait du produit a été préparé dans du sérum physiologique à 37°C pendant 24 h. Trois lapins ont reçu une injection intraveineuse de l'extrait du produit au niveau de la veine marginale de l'oreille à raison de 10 ml/kg de poids corporel. La température rectale a été mesurée toutes les 30 minutes entre 1 h et 3 h après l'administration. L'élévation de la température corporelle après l'injection de l'extrait du fil de suture dans du sérum physiologique s'est située dans les limites d'acceptabilité de la pharmacopée américaine (USP). L'étude a permis de conclure à l'absence de pyrogénicité du triclosan.

Réaction/résorption intra-musculaires

Les effets de l'implantation intra-musculaire ont été étudiés conformément à la norme ISO 10993-6 "Effets concernant les effets locaux après implantation, Partie 6" [34]. Un fil de suture 2-0 en polyglactine 910 enduit de triclosan a été implanté dans le muscle de rats, afin d'évaluer la réaction tissulaire et le profil de résorption au cours des interventions de chirurgies générales ou ophtalmologiques (le produit à

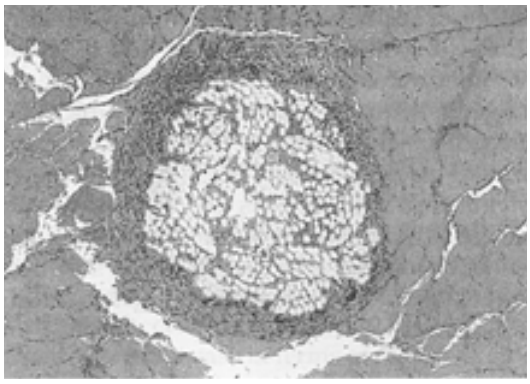


FIGURE 2
Fil de suture en polyglactine 910 (sans triclosan) 7 jours après l'implantation. Réponse granulomateuse comparable à celle de la Figure 1 limitée à la région adjacente au fil de suture sans envahissement du tissu musculaire strié. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Grossissement x 25.

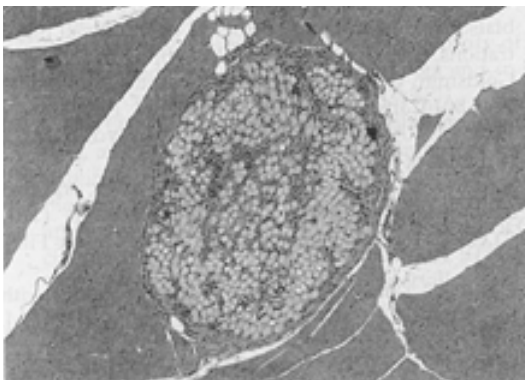


FIGURE 3

Fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan 56 jours après l'implantation. Régression du granulome inflammatoire, disparition de l'aspect réfringent du fil avec prise du colorant, traduisant l'hydrolyse progressive du matériau. Absence de foyer d'irritation au niveau de l'interface entre le fil de suture et le muscle strié, indiquant une biocompatibilité satisfaisante du fil. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Grossissement x 25.

l'étude était implanté uniquement dans les muscles extrinsèques de l'œil et dans les structures tissulaires profondes, à l'exclusion de la cornée et de la sclère) et l'effet du triclosan sur le déroulement de la cicatrisation. Deux brins du fil de suture en polyglactine enduit de triclosan ont été implantés, en respectant les règles d'asepsie, au niveau du muscle fessier gauche chez 30 rats Long-Evans (Harlan Sprague-Dawley, Inc ; Indianapolis, IN, États-Unis) (5 animaux pour chaque période d'ablation du produit), tandis que deux autres segments du fil de suture en polyglactine 910 actuel ont été implantés dans le muscle fessier droit. Les fils ont été ôtés à J7, J28, J56, J63, J70 et J77 après implantation pour être fixés dans une solution tamponnée de formol à 10 %. Les prélèvements tissulaires ont été coupés. Après inclusion dans la paraffine, des coupes de 4-6 µm ont été colorées à l'hématoxyline-éosine en vue d'un examen histologique. La sévérité de la réaction tissulaire a été évaluée de façon semi-quantitative en cotant l'intensité et l'étendue de la réaction sur une échelle de 1 à 4 : 1 = réaction minime ; 2 = réaction mineure ; 3 = réaction modérée ; 4 = réaction importante. La résorption du fil de suture était estimée complète si la surface de section du fil résiduel était ≤ 10 % de sa valeur initiale.

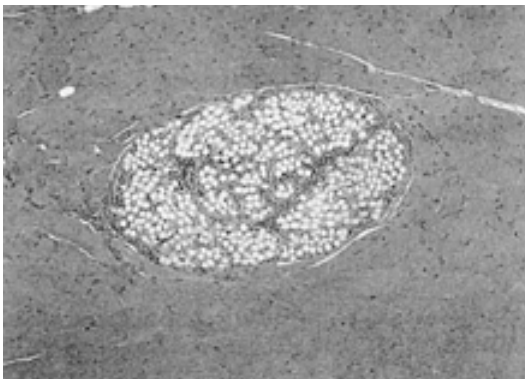


FIGURE 4

Fil de suture en polyglactine 910 (sans triclosan) 56 jours après l'implantation. Régression du granulome inflammatoire, hydrolyse du matériau en cours et absence virtuelle de réaction au niveau de l'interface fil/tissu. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Grossissement x 25.

La réaction tissulaire au fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan s'est généralement caractérisée par l'apparition d'un granulome inflammatoire minime ou mineur et d'une fibrose autour du fil de suture, comparable à la réaction tissulaire provoquée par le fil de suture en polyglactine 910 actuel (Figures 1-4). Les granulomes inflammatoires, constitués d'une population cellulaire mixte comportant des cellules épithélioïdes et/ou des cellules géantes multinucléées, des fibroblastes, des lymphocytes et des cellules plasmatiques correspondaient au tableau typique d'une réaction à corps étranger. Les caractéristiques histologiques de la réaction tissulaire ont indiqué que la cicatrisation est comparable entre le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan et le fil de suture déjà commercialisé. En outre, le profil de résorption du nouveau fil de suture est comparable à celui du fil déjà mis sur le marché. La résorption est pratiquement complète 70 jours après implantation.

CONCLUSION

Un fil de suture résorbable enduit d'un revêtement antimicrobien a été réalisé en utilisant le triclosan comme principe actif. Le triclosan est un antiseptique bien connu, utilisé depuis longtemps en toute sécurité dans les produits d'hygiène corporelle. Le profil de sécurité d'emploi du triclosan a été réévalué en vue de son utilisation dans un dispositif implantable. Les données des études de toxicité systémique effectuées chez de nombreuses espèces animales indiquent que, chez les patients, les marges de sécurité d'emploi des faibles quantités présentes au niveau des fils de suture correspondent à une fraction de l'exposition quotidienne au triclosan provoquée par toute une variété de produits d'hygiène corporelle largement utilisés. Il convient de souligner que les études ont permis de conclure à l'absence de cytotoxicité, de pouvoir irritant et de pyrogénicité du triclosan. La réaction tissulaire, le déroulement de la cicatrisation et le profil de résorption du fil de suture ne se sont pas modifiés après l'adjonction de triclosan. Au total, les nombreuses données en faveur de la sécurité d'emploi du triclosan et les études conduites avec le fil de suture enduit de triclosan montrent une biocompatibilité et une sécurité d'emploi satisfaisantes de ce fil de suture en pratique clinique.

RÉFÉRENCES

1. *Cao C, Sha Y, Meng H, et al. A four-day study to evaluate the anti-plaque efficacy of an experimental triclosan-containing dentifrice. J Clin Dent 2001;12:87-91.*
2. *Jones RD, Jampani HB, Newman JL, et al. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. Am J Infect Control 2000;28: 184-196.*
3. *Salminen WF. Background information on dioxin TEFs for ETHICON. Memo from Ciba Specialty Corporation. 2002.*
4. *Lyman FL, Furia T. Toxicology of 2,2,4'-trichloro-2'-hydroxy-diphenyl ether. Ind Med 1969;38:45-52.*
5. *DeSalva SJ, Kong BM, Lin YJ. Triclosan: a safety profile. Am J Dent 1989;2(special issue): 185-196.*

6. Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. Am J Infect Control 1996;24:209-218.
7. Ciba IRGASAN DP 300, IRGACARE MP. Antimicrobials: toxicological and ecological data / official registrations. Ciba Specialty Chemicals Brochure. 1999.
8. Goldsmith L. 90-day oral toxicity study in rats with FAT 801023H. [Ciba Drug Master File]. 1983.
9. Paterson RA. 13-week oral toxicity study in rabbits. [Ciba Drug Master File]. 1969.
10. Schmid H, Dotti B, Keller B, et al. 13-week oral toxicity (feeding) study with FAT 80'023/R (TRICLOSAN) in the hamster. [Ciba Drug Master File]. 1994.
11. Drake JC. 1-year oral toxicity study in baboons with compound FAT 80'023/A. [Ciba Drug Master File]. 1975.
12. Black JG, Howes D, Rutherford T. Percutaneous absorption and metabolism of Irgarsan DP300. Toxicology 1975;3:33-47.
13. Yau ET, Greeen JD. 2-Year oral administration to rats-FAT 80'023. Final report. [Ciba Drug master file]. 1986.
14. Goodman DG. Pathology Working Group report on triclosan chronic toxicity/carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats. [Ciba Drug master file]. 1990.
15. Chambers PR. FAT 80'023/S potential tumorigenic and chronic toxicity effects in prolonged dietary administration to hamsters. [Ciba Drug master file]. 1999.
16. Jones E, Wilson L. Ames metabolic activation test to address the potential mutagenic effect of triclosan. [Ciba Drug Master File]. 1988.
17. Henderson LM, Ransome SJ, Brabbs CE, et al. An assessment of the mutagenic potential of triclosan using the mouse lymphoma TK locus assay. [Ciba Drug Master File]. 1988.
18. Henderson LM, Produlock RJ, Haynes, P, et al. Mouse micronucleus test on triclosan. [Ciba Drug Master File]. 1988.
19. Riach CG, McBride D, O'Mailly ML. Triclosan: assessment of genotoxicity in an unscheduled DNA synthesis assay using adult rat hepatocyte primary cultures. [Ciba Drug Master File]. 1988.
20. Morseth SL. Two-generation reproduction study in rats-FAT 80'023. Two volumes. [Ciba Drug Master File]. 1988.
21. Schroder RE, Daly IW. A segment II teratology study in rats with IRGACARE MP (C-P sample no. 38328). [Ciba Drug Master File]. 1992.
22. Schroder RE, Daly IW. A segment II teratology study in rabbits with IRGACARE MP (C-P sample no. 38328). [Ciba Drug Master File]. 1992.
23. Denning HJ, Sliwa S, Wilson GA. Triclosan: effects on pregnancy and post-natal development in rats. Two volumes. [Ciba Drug Master File]. 1992.
24. Thomann P, Maurer T. Skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of FAT 80023/A. [Ciba Drug Master File]. 1975.
25. Wnorowski G. Dermal sensitization test Buehler method for triclosan lot no. 5.2.0211.0. [Ciba Drug Master File]. 1994.
26. Veronesi S, de Padova MP, Vanni D, Melino M. Contact dermatitis to triclosan. Contact Dermatitis 1986;15:257-258.
27. Lachapelle JM, Tennstedt D. Low allergenicity of triclosan. Predictive testing in guinea pigs and in humans. Dermatologica 1979;158:379-383.
28. CANTOX US Inc. Absorption, distribution, metabolism, and excretion profile of triclosan and risk evaluation of triclosan for use in absorbable sutures. 2002.
29. Biological Evaluation of Polyglactin 910 Suture with and without added D&C Violet #2 for Absence of Carcinogenic Potential—Final (2 year) Report. STERF 70-7202, NDA 17-472, Vol 1.10. Somerville: Ethicon, March 1973.
30. Biological Evaluation of Medical Devices, Part 5: Tests for in vitro Cytotoxicity, second edition. Geneva: International Organization for Standardization, 1999-05-15.
31. Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10: Tests for Irritation and Sensitization. Geneva: International Organization for Standardization, 1995-03-15.
32. The Official Compendium of Standards, USP 24, NF 19, US Pharmacopeia and National Formulary. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc; 1999: 1997-1999.
33. Biological Evaluation of Medical Devices, Part 11: Tests for Systemic Toxicity, first edition. Geneva: International Organization for Standardization, 1993-12-15.
34. Biological Evaluation of Medical Devices, Part 6: Tests for Local Effects After Implantation. Geneva: International Organization for Standardization, 1994.

CORRESPONDANCE

Thomas A. Barbolt, Ph.D.
Ethicon, Inc.
P.O. Box 151
Route 22 West Somerville,
NJ 08876,
USA

E-mail : tbarbolt@ethus.jnj.com

Évaluation des risques potentiels liés à l'utilisation de dispositifs médicaux imprégnés de triclosan

Peter Gilbert et Andrew J. McBain

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Cet article passe en revue les données de la littérature concernant le mécanisme d'action du triclosan, son efficacité au niveau de la peau et de la cavité buccale et le risque d'émergence d'une résistance microbienne.

MÉTHODES

Les études relatives au triclosan publiées au cours des trois dernières décennies ont été recherchées en interrogeant *Medline* et d'autres moteurs de recherche. Les techniques utilisées dans ces études comprenaient l'évaluation *in vitro* du spectre d'activité, des techniques de génétique moléculaire et des analyses biochimiques enzymatiques et membranaires. Les études évaluant l'efficacité et les résistances bactériennes au niveau de la cavité buccale ont été menées chez des volontaires sains pendant une durée allant jusqu'à 7 mois. L'efficacité au niveau cutané a fait l'objet d'études cliniques d'une durée de 12 mois.

RÉSULTATS

Les concentrations minimales inhibitrices du triclosan rapportées pour *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* sont respectivement de 0,1 µg/ml et 5,0 µg/ml. Le triclosan inhibe la réductase de la protéine de transport d'une enzyme indispensable à la biosynthèse des acides gras, l'énoyl-acyle. Son activité bactéricide fait intervenir toute une série de perturbations non spécifiques des constituants cellulaires et notamment de la membrane cellulaire. L'utilisation du triclosan pour l'hygiène de la cavité buccale s'est accompagnée d'une réduction significative de la flore microbienne identifiable et aucun élément en faveur d'une résistance ou de l'apparition de bactéries opportunistes n'a été retrouvé. Au niveau cutané, l'utilisation du triclosan dans un service de soins intensifs néonataux a permis d'obtenir une réduction significative de la fréquence des infections à *S. aureus* méti-R (SAMR), ainsi qu'une diminution de la prescription d'antibiotiques et du taux d'incidence des infections nosocomiales.

CONCLUSION

Il n'existe actuellement aucune donnée en faveur d'une sélection de germes résistants au triclosan lors de l'application au long cours de produits contenant ce principe actif au niveau de la peau ou dans la cavité buccale. Compte-tenu de la courte durée de la présence des fils de suture dans l'organisme, le seul effet prévisible de l'utilisation de ces fils sera une diminution du risque d'infection post-opératoire.

■ Indépendamment de leurs circonstances d'acquisition (lors de soins à domicile, en ambulatoire, en milieu institutionnel ou hospitalier), les infections nosocomiales représentent un défi médical majeur [1]. La prévalence des infections acquises en milieu hospitalier atteint un niveau endémique à l'échelle mondiale. Au Royaume-Uni, cette prévalence est de 1 patient sur 10 et correspond à un coût annuel de 1,4 milliard de livres (2,17 milliards de dollars américains) pour le *National Health Service*. On estime qu'un tiers de ces infections pourrait être prévenu [2]. En ce qui concerne les interventions chirurgicales au niveau cutané et des parties molles sous-cutanées, plusieurs facteurs liés à la nature de l'intervention peuvent influencer le risque d'infection du site opératoire. Néanmoins, l'incidence de ces infections dans les suites d'une procédure chirurgicale correcte se situe autour de 2 à 3 % [3].

La flore commensale microbienne de la peau est un réservoir d'agents pathogènes responsables d'infections post-opératoires sévères. L'implication de germes cutanés tels que *Staphylococcus aureus* dans ces infections est largement reconnue, tandis que les infections systémiques à *Staphylococcus epidermidis* s'observent généralement lors de l'implantation à demeure de dispositifs médicaux, tels que les cathéters veineux centraux [4]. En outre, des corynébactéries résistantes aux antibiotiques ont été isolées au niveau de la peau de patients hospitalisés et de témoins ambulatoires. L'administration systémique de vancomycine dans le groupe témoin n'a permis ni d'éliminer ces corynébactéries, ni d'en prévenir l'acquisition [5]. En revanche, l'application locale de produits antimicrobiens tels que le triclosan, la chlorhexidine ou la polyvidone iodée reste une mesure préventive et thérapeutique efficace. L'utilisation de ces produits s'est généralement limitée à leur application au moyen de savons, de produits de nettoyage de la peau et de produits de bain hygiéniques à usage médical. De même, une prévention significative des infections locales a été obtenue en incorporant d'autres substances antibactériennes dans des matériaux en polymère ou dans l'enduction des dispositifs médicaux implantables.

Le triclosan est la plus efficace et la plus puissante des substances antibactériennes appartenant à la classe des diphényléthers chlorés [6]. Depuis sa mise sur le marché dans les années 1960, le triclosan est largement utilisé comme antiseptique dans les services cliniques et hospitaliers [7,8]. Le triclosan est utilisé dans les savons et lotions de lavage des mains à usage médical, mais aussi dans les bains thérapeutiques chez les patients présentant une infection à SAMR [9,10]. Il convient de souligner que plusieurs études ont fait la preuve

de l'efficacité du triclosan dans le traitement des infections cutanées à SAMR [11,12]. Le triclosan s'est également avéré efficace dans plusieurs types de dispositifs médicaux et chirurgicaux et comme additif antiseptique dans la formulation des savons liquides utilisés dans les laboratoires biologiques et les services hospitaliers médicaux ou chirurgicaux [8]. D'autre part, le triclosan a été largement utilisé dans la formulation de produits d'hygiène corporelle tels que les shampooings, les dentifrices et les déodorants [13-15].

Au cours de la dernière décennie, le large spectre d'activité antimicrobienne du triclosan a conduit à l'inclure dans la composition de toute une gamme de produits domestiques. A titre d'exemple, une enquête récente sur les savons liquides conduite aux Etats-Unis a montré que 45 % d'entre eux contiennent des substances antibactériennes, dont le triclosan dans de nombreux cas [16]. Selon le même principe, le triclosan a été inclus dans la composition d'objets domestiques en matière plastique. Selon la promotion commerciale qui en est faite, ces produits améliorent l'hygiène en offrant une protection contre la colonisation microbienne de nombreux articles tels que planches à découper, jouets, tapis et boîtes de conservation des aliments. Les avantages réels en terme d'hygiène de cette utilisation toujours croissante du triclosan dans la sphère domestique restent largement à démontrer.

Cette augmentation considérable de l'utilisation du triclosan ainsi que les découvertes récentes concernant son mécanisme d'action conduisent à remettre en question son utilisation indiscriminée dans les produits domestiques. En effet, l'éventualité d'un risque, même faible, d'apparition d'une résistance microbienne au triclosan ou à d'autres agents antibactériens ne peut être exclue. Cette éventualité est d'autant plus préoccupante que le triclosan est un moyen de lutte important contre les infections à SAMR. Nous présentons ici une revue des données actuelles de la littérature concernant le mécanisme d'action du triclosan et les phénomènes de résistance à ce produit et les replaçons dans la perspective de nouvelles applications de cet antiseptique bactéricide comme moyen adjuvant de contrôle des infections post-opératoires.

LE TRICLOSAN

Le triclosan est un antiseptique à large spectre largement disponible sur le marché depuis plus de 30 ans [6]. Le triclosan revendique un large spectre d'activité antimicrobienne (contre les bactéries, les micro-organismes fungiques et certains virus). Mais il est généralement estimé qu'il se montre plus efficace face aux bactéries à Gram positif tels que *S. aureus* que face aux bactéries à Gram négatif et qu'il est inefficace contre le genre *Pseudomonas* (Tableau 1) [6]. Cette inefficacité relative vis-à-vis des germes à Gram négatif explique son utilisation étendue dans les produits de soin en application locale et dans les préparations d'hygiène buccale.

MÉCANISMES D'ACTION

Lors de son introduction sur le marché, on estimait que le mécanisme d'action du triclosan reposait sur une interaction non spécifique avec la membrane cellulaire, comparable à celle observée avec d'autres antimicrobiens phénoliques chlorés tels que le tricarbamilide, le pentachlorophénol et le trichlorocarbanilide [17]. Nous savions que l'action de ces substances au niveau de la membrane cellulaire entraînait une fuite non spécifique de matériel cytoplasmique comprenant du potassium, des nucléotides et des acides aminés [17]. Il était admis que les modifications de la perméabilité membranaire découplaient la phosphorylation oxydative de la respiration cellulaire et provoquaient ainsi une inhibition microbienne [18]. L'absence d'activité vis-à-vis des bactéries à Gram négatif était imputée à la membrane externe de ces espèces qui protégeait la membrane cytoplasmique d'une exposition à ces substances [19].

Les études récentes des caractéristiques moléculaires spécifiques du triclosan ont montré que ce principe actif entre en interaction avec la réductase de la protéine de transport de l'énoyl-acyle (ACP) (également appelée FabI) d'*Escherichia coli*, qui est une bactérie à Gram négatif [20,21]. Il s'agit d'une enzyme indispensable à la biosynthèse des acides gras chez de nombreuses espèces bactériennes, y compris les bactéries à Gram positif [20,22,23]. Il a été montré que le triclosan est un puissant inhibiteur de l'ACP [21,24]. Alors que la caractérisation de cette activité a été focalisée sur les systèmes enzymatiques de *E. coli* et de *P. aeruginosa* [21,25], il apparaît que cette enzyme est bien conservée parmi les espèces bactériennes possédant des enzymes cibles homologues (InhA), ces dernières jouant un rôle fonctionnel important chez plusieurs mycobactéries, bacilles et staphylocoques [26]. Il existe des ACP dotées d'une résistance intrinsèque au triclosan (InhK) et *P. aeruginosa* présente à la fois des homologues de FabI sensibles et résistants au triclosan [25].

TABLEAU 1
Spèctre antimicrobien du triclostan : données comparatives

Espèce étudiée	*Concentration minimale inhibitrice (g/ml)*	*Concentration minimale bactéricide (g/ml)*
Staphylococcus aureus	0,1	25
Escherichia coli	5,0	500
Pseudomonas aeruginosa	>300	
Candida albicans	10	25
Aspergillus niger	100	

D'après Brannan DK. Cosmetic Microbiology, a Practical Handbook. Washington, DC : CRC Press, 1997 [18].

Le risque de sélection de mutations du gène FabI chez *E. coli* par des doses sublétales de triclosan qui augmenteraient la résistance de ce micro-organisme déjà relativement peu sensible [21,24]. Si ce profil évolutif devait se retrouver chez les bactéries à Gram positif avec l'ACP comme cible principale, de telles mutations augmenteraient considérablement la concentration minimale efficace du triclosan. D'autre part, il convient de souligner que si le triclosan partageait cette cible avec d'autres agents thérapeutiques, l'efficacité de ces derniers serait également compromise. A cet égard, on peut rappeler que l'ACP de *Mycobacterium tuberculosis* est la cible de l'isoniazide, c'est-à-dire du médicament antituberculeux le plus largement utilisé actuellement [27]. McMurry et coll. ont démontré que des mutations de l'InhA, un homologue du gène de FabI, pouvaient conférer une résistance partielle à l'isoniazide [26]. En revanche, les mutants de *M. tuberculosis* sélectionnés par l'isoniazide restent sensibles au triclosan, ce qui indique que ces deux médicaments agissent au niveau de sites distincts de l'enzyme ACP [28,29].

Les conséquences de la sélection d'ACP mutants par le triclosan seraient encore plus importantes si cette enzyme était également la cible d'antibiotiques majeurs utilisés en pratique clinique dans le traitement des infections à staphylocoques et à entérocoques. Cette crainte peut être écartée : l'isoniazide est utilisé uniquement dans le traitement de la tuberculose et, en pratique, aucune résistance croisée n'a été identifiée chez les staphylocoques [30]. L'ACP de *E. coli* est la cible d'antibactériens expérimentaux appartenant à la famille des diazaborines [31] et de l'hexachlorophène, antiseptique destiné à une application locale intermittente [22], mais ni l'un ni l'autre de ces produit ne sont utilisés en pratique quotidienne. Il apparaît donc que le risque majeur de l'exposition chronique au triclosan est la sélection potentielle de souches moins sensibles à ce principe actif.

Si les enzymes du système ACP étaient ubiquitaires et jouaient un même rôle important dans tous les micro-organismes d'intérêt médical, il existerait une possibilité lointaine de transmission horizontale de la résistance à des souches cliniquement importantes, à partir de micro-organismes de l'environnement exposés au triclosan contenu dans les produits d'hygiène. Ces considérations pourraient conduire à préconiser une utilisation du triclosan limitée aux situations dans lesquelles une amélioration de l'hygiène a pu être documentée. Les résultats d'études récentes indiquent cependant que l'activité fonctionnelle de l'ACP dépend de plusieurs isoenzymes et que, même parmi celles qui présentent un degré d'homologie élevé vis-à-vis du FabI d'*E. coli*, il existe des différences fonctionnelles importantes.

Heath *et al.* ont mené d'autres études moléculaires sur l'activité du triclosan sur les bactéries à Gram positif [22,23]. Ces auteurs ont identifié le FabI de *S. aureus* (saFabI) et ont constaté une similarité entre son activité spécifique et celle de ses homologues chez *E. coli*, ainsi qu'une complémentarité de l'expression de saFabI et du FabI(Ts) d'*E. coli*. Le FabI staphylococcique est interchangeable avec celui d'*E. coli* mais cette dernière enzyme se caractérise par une spécificité vis-à-vis du NADH tandis que l'enzyme staphylococcique se caractérise par une liaison spécifique et de coopération positive avec le NADPH. Le triclosan inhibe ces deux enzymes, mais les formes de saFabI résistantes au triclosan sont sensibles à l'hexachlorophène, tandis que celles de FabI(Ts) y sont résistantes. En revanche, Heath *et al.* ont également mis en évidence une homologie importante entre l'ACP de *E. coli* et celle de *Bacillus subtilis*, mais avec une préférence égale pour le NADH ou le NADPH comme cofacteur [22]. Un deuxième homologue de l'ACP a été retrouvé chez *B. subtilis* mais celui-ci est beaucoup moins sensible au triclosan et peut se substituer fonctionnellement à l'homologue de FabI.

Les travaux de recherche mettant l'accent sur les interactions entre le triclosan et les enzymes de l'ACP ne doivent pas faire perdre de vue les nombreuses autres cibles des mécanismes d'action bactéricide de ce médicament et d'autres principes actifs apparentés [17,32,33]. Le triclosan présente des similitudes et des différences avec les autres substances phénoliques chlorées : la différence repose sur l'inhibition d'une seule enzyme par le triclosan tandis que les similitudes au niveau de l'activité bactéricide comprennent toute une série de perturbations relativement non spécifiques des constituants cellulaires tels que la membrane. Villalain et al. ont étudié les effets du triclosan sur la membrane des bactéries de la flore buccale et ont constaté une lyse membranaire active aux concentrations "d'utilisation habituelle"mais pas à la concentration minimale inhibitrice (CMI) [32].

Les différences de sensibilité des enzymes de l'ACP chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif ne permettent pas d'expliquer entièrement la disparité importante entre la sensibilité de ces deux groupes vis-à-vis du triclosan. Cette disparité est imputable, soit à l'importance relative des enzymes dans la survie et la prolifération bactériennes, soit à l'accessibilité de l'enzyme cible permettant le déploiement de l'activité antibactérienne. Les premiers travaux ont attribué la résistance "intrinsèque"des bactéries à Gram négatif à la présence d'une membrane externe infranchissable [34]. Il existe maintenant des données probantes en faveur d'un renforcement de cette barrière par l'expression de pompes d'efflux actif responsables d'une évacuation active de nombreux agents étrangers vers le milieu extracellulaire [35]. L'activité des pompes d'efflux actif telles que acrAB peut être majorée par l'opéron de résistance multiple aux antibiotiques (Mar) à la suite d'une exposition sublétale à certaines substances inductrices (tétracycline et salicylés [36], huile de pin [37] et ammoniums quaternaires [38]). L'induction de l'efflux actif confère une résistance clinique vis-à-vis de nombreux agents thérapeutiques, mais elle est généralement insuffisante pour modifier l'efficacité des traitements bactéricides puissants [39].

Il convient de souligner que le phénomène d'efflux actif est un mécanisme hautement évolué de défense contre un large spectre de toxines de l'environnement. Les mutants avec efflux actif sont particulièrement vulnérables et ne peuvent pas survivre en l'absence d'une pression de sélection favorable. Chez les bactéries à Gram négatif, une exposition sublétale à une substance inductrice entraîne une résistance au triclosan car le triclosan est un substrat et non un inducteur d'efflux [21]. Une exposition limitée des bactéries à Gram négatif à ce principe actif, mais pas aux substances qui sont à la fois des substrats et des inducteurs, entraînera donc une sélection de mutants exprimant des pompes d'efflux [21].

En se basant sur ces études, Chuanchuen *et al.* ont utilisé le triclosan pour isoler des clones hautement résistants après sélection de mutants de *P. aeruginosa* présentant une hyperexpression des pompes d'efflux actif [25]. Bien que cette bactérie soit normalement relativement résistante au triclosan, la CMI de plu-

sieurs autres antibiotiques a été multipliée parfois jusqu'à 500 fois, notamment celle d'un antibiotique majeur, la ciprofloxacine (multiplication de la CMI par un facteur de 94). La pompe d'efflux actif polyvalente *qacA-G* participe également à la résistance de *S. aureus* aux bactéricides, mais n'a pas été incriminée en ce qui concerne le triclosan [38]. Ces travaux sur les mutations de FabI et sur les pompes d'efflux polyvalentes ont amené certains à avancer, jusqu'ici sans preuves, que l'utilisation étendue et incriminée du triclosan au domicile et en situation clinique pourrait donner naissance à des populations bactériennes présentant une résistance multiple aux antibiotiques.

EFFICACITÉ ET DÉVELOPPEMENT DES RÉSISTANCES AU TRICLOSAN DANS LA CAVITÉ BUCCALE

L'efficacité du triclosan dans le contrôle de la plaque dentaire, démontrée dans plusieurs études *in vitro* et chez des volontaires, est étayée par une somme considérable de données recueillies après la commercialisation. A titre d'exemple, Jenkins *et al.* ont constaté une réduction significative de la densité des bactéries salivaires à la suite d'un seul rinçage avec une solution de triclosan à 0,2 % [40]. Dans une étude de 4 jours sans brossage des dents, Cao *et al.* ont fait la preuve de l'efficacité d'un dentifrice contenant du triclosan sur la plaque dentaire [41]. Ces auteurs ont utilisé une étude croisée, randomisée, en double aveugle pour comparer l'efficacité sur le développement de la plaque dentaire d'un dentifrice expérimental contenant du triclosan à celles de deux dentifrices au fluorure de sodium courants. Les effets observés ont été très significativement en faveur du dentifrice expérimental contenant du triclosan au niveau de l'ensemble de la bouche et des versants jugal et lingual des dents. Moran *et al.* ont fait appel à un modèle de réapparition de la plaque dentaire sur 4 jours chez des volontaires sains et ont constaté une réduction de 5 % de la plaque et de l'inflammation gingivale avec le dentifrice contenant du triclosan [14]. Ces études ont donc démontré l'efficacité du triclosan dans ces indications mais elles n'ont pas évalué le risque de développement d'une résistance à long terme.

Walker et coll. ont étudié l'efficacité et la tolérance d'une préparation dentaire contenant du triclosan [42] chez 144 sujets participant à une étude de 6 mois, randomisée, en double aveugle. L'étude a évalué l'incidence d'un dentifrice contenant 0,3 % de triclosan, 2 % de copolymère et 0,2 % de fluorure de sodium sur la flore microbienne de la plaque dentaire supragingivale. La formation de la plaque dentaire supragingivale au niveau des versants jugal et lingual des dents, ainsi que les modifications de l'antibiogramme dans la flore de la plaque dentaire ont été étudiées. Le dentifrice évalué a permis d'obtenir une réduction significative de la densité microbienne globale aux mois 3 et 6.

Il convient de souligner que cette étude (qui a procédé à un suivi des modifications de la flore microbienne normale, y compris le développement d'une résistance au triclosan) n'a pas fait état de l'apparition de germes pathogènes périodontiques ou opportunistes s'accompagnant d'une modification du profil de sensibilité au triclosan. De même, dans une étude de 7 mois sur les effets d'un dentifrice contenant du triclosan sur la flore buccale chez 13 volontaires adultes, Jones *et al.* n'ont pas retrouvé d'éléments en faveur du développement d'une résistance bactérienne au triclosan [43].

EFFICACITE ET DÉVELOPPEMENT DES RÉSISTANCES AU TRICLOSAN AU NIVEAU CUTANÉ

Le triclosan est utilisé à des concentrations allant jusqu'à 2 % dans plusieurs préparations dermatologiques à visée médicale. Plusieurs études ont démontré son efficacité dans les indications proposées et aucun élément en faveur d'une modification des germes cibles n'a été retrouvé en cas d'utilisation prolongée (voir revue des données dans la référence [44]).

Un certain nombre d'études ont présenté des données en faveur de l'efficacité antibactérienne à court terme de savons et de solutions de lavage des mains contenant du triclosan. Néanmoins, nous ne disposons que d'un petit nombre d'études ayant évalué directement l'effet de l'utilisation prolongée sur l'efficacité ou la résistance de la flore cutanée aux antibiotiques [13, 45-47]. L'absence d'un tel effet peut cependant être dégagée des résultats de plusieurs études cliniques. Ainsi, Webster et al. ont utilisé le triclosan pour le lavage des mains en vue de l'éradication des SAMR dans un service de soins intensifs néonataux [48]. Une réduction durable de l'incidence des infections à SAMR a été observée sur une période de 12 mois. Les prescriptions d'antibiotiques ont diminué, ainsi que le nombre d'infections nosocomiales ($p < 0,05$). Le nombre total d'isolats à Gram négatif n'a pas augmenté. Dans une situation comparable, Zafar *et al.* ont constaté que, parmi toutes les mesures mises en œuvre, le remplacement des savons et des solutions de lavage des mains par des produits contenant du triclosan a été la seule mesure ayant permis de mettre un terme à une flambée d'infections à SAMR et de maintenir l'éradication de ces bactéries pendant 3 ans [10]. Bamber et Neal ont déterminé la CMI du triclosan dans 186 isolats de SAMR et de SAMS [49]. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'incidence des résistances au triclosan dans les souches de SAMR et de SAMS.

L'efficacité du triclosan en application locale dans le contrôle des infections croisées et l'éradication microbienne chez les porteurs sains a été démontrée. Cette efficacité explique partiellement l'utilisation très courante de ce principe actif dans ses applications biomédicales. Les données sont plus limitées en ce qui concerne sa place dans la prévention des infections au niveau des sites d'intervention chirurgicale. Une étude a récemment démontré son intérêt dans la prévention infectieuse au niveau des prothèses vasculaires [50]. Les prothèses étaient enduites de triclosan avant leur mise en place au niveau de l'artère fémorale chez 51 cochons, puis elles ont été contaminées avec un inoculum de *S. aureus* (2 x 107 CFU/ml). Le triclosan a prévenu efficacement l'infection des prothèses mais n'a pas permis de la traiter.

UTILISATION DES ANTIBACTÉRIENS ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Suller et Russel ont étudié la sensibilité des SAMR et des SAMS aux substances suivantes : chlorhexidine (CHX), composés contenant des ammoniums quaternaires (AQ), chlorure de cétylpyridinium (CCP), chlorure de benzalkonium (CB), triclosan, iséthionate de dibromopropamidine (IDBP) et triclocarban [51]. Comparativement aux SAMS, les SAMR ont été moins sensibles à la CHX et aux AQ, avec une CMI 1,5 à 3 fois plus élevée pour la CHX et 2 à 4 fois plus élevée pour les AQ. En revanche, la CMI du triclosan vis-à-vis des SAMR se situait entre 0,025 et 1 µg/ml

tandis que la CMI de l'IDBP se situait entre < 5 et 75 µg/ml ; la fourchette inférieure des CMI vis-à-vis des SAMR a été identique à la fourchette des CMI vis-à-vis des SAMS. Néanmoins, ces souches restent relativement sensibles à la plupart de ces agents antimicrobiens. À l'exception d'une souche bactérienne, l'activité bactéricide de la CHX, du CCP et de l'IDBP était corrélée à la valeur de la CMI. En ce qui concerne le triclosan, les souches de SAMR et de SAMS ont présenté une sensibilité égale en terme de bactéricidie, indépendamment de la CMI.

Des résultats mitigés ont été obtenus lors des tentatives de sélection de souches de staphylocoques plus résistantes au triclosan, au CCP ou à la CHX en utilisant les méthodes de diffusion sur disque, de culture séquentielle sur bouillon ou la technique d'exposition réitérée/repiquage : la résistance s'est avérée inconstante. L'étude a également comparé la sensibilité aux agents bactéricides des entérocoques résistants (ERV) ou sensibles (ESV) à la vancomycine, et conclu à une similarité du profil de bactéricidie en fonction du temps. Aucun élément en faveur de l'émergence d'une résistance aux antibiotiques ou aux agents bactéricides en raison de l'utilisation d'antiseptiques et de désinfectants en situation clinique n'a été rapporté.

Ces mêmes auteurs ont évalué la sensibilité d'isolats cliniques de *S. aureus* vis-à-vis du triclosan et de plusieurs antibiotiques [30]. La CMI du triclosan se situait entre 0,025 et 1 µg/l. Certaines souches ont présenté une résistance à plusieurs antibiotiques et quelques-unes se sont caractérisées par une sensibilité plus faible au triclosan tout en restant sensibles aux antibiotiques. L'exposition continue pendant un mois d'une souche de *S. aureus* sensible au triclosan à des concentrations de triclosan inférieures à la CMI n'a pas entraîné de diminution de la sensibilité à cette molécule, ni aux autres antibiotiques étudiés.

Certaines études ont fait état d'une diminution de la sensibilité bactérienne aux agents bactéricides, tels que la chlorhexidine et le triclosan en cas d'utilisation continue, mais "l'utilisation dans les conditions habituelles" du triclosan n'a pas modifié cette sensibilité (voir revue des données dans la référence [52]). Suller et Russell [51] et Sundheim *et al.* [53] ont montré qu'une discrète augmentation de la CMI peut être observée mais que ces modifications sont labiles. Ces données plaident en faveur de variations de l'expression phénotypique plutôt que d'un phénomène de mutation ou de sélection. Une diminution de la sensibilité aux agents bactéricides peut donc se produire mais elle n'est pas susceptible d'entraîner des problèmes dans les conditions "d'utilisation habituelle". Les variations observées sont vraisemblablement imputables à l'expression réversible d'un phénotype moins sensible de la bactérie cible [52,54].

CONCLUSION

L'activité du triclosan vis-à-vis des bactéries à Gram négatif est relativement modérée mais, dans des conditions expérimentales, une exposition chronique de ces germes à des doses sublétales peut induire la sélection de clones moins sensibles. Des modifications comparables, mais moins marquées, ont été observées chez les staphylocoques mais ces variations sont insuffisantes pour modifier l'efficacité du traitement par le triclosan. Les mutations entraînant une résistance sont liées à la modification des réductases de l'énoyle impliquées dans la biosynthèse des acides gras ou à une surexpression des pompes polyvalentes d'efflux actif des médicaments.

Les anciennes préoccupations concernant l'éventualité d'un transfert horizontal des mutations de FabI entre les bactéries de l'environnement et les agents pathogènes nosocomiaux ou de processus parallèles entre les germes pathogènes à Gram positif se sont estompées. En effet, de nombreux micro-organismes (Pseudomonas, staphylocoques et bacilles) se caractérisent par la présence de nombreux isoenzymes de l'ACP fonctionnellement équivalentes à FabI mais avec un spectre très diversifié de sensibilité au triclosan. De même, il apparaît qu'il n'y a pas lieu de craindre une sélection de germes résistants à d'autres antibiotiques ciblant également le gène de FabI.

Une sélection de mutants porteurs de pompes d'efflux actif a été mise en évidence dans des conditions expérimentales mais ces données n'ont pas été confirmées par les analyses rétrospectives de populations microbiennes isolées en milieu hospitalier et dans l'environnement domestique où les agents tels que le triclosan sont largement utilisés. Les données indiquent que les mutants qui expriment les pompes d'efflux actif sont particulièrement vulnérables dans les conditions naturelles d'écologie bactériologique. En effet, la gamme des inducteurs naturels des pompes d'efflux actif est particulièrement étendue et comporte de nombreux antiseptiques naturels tels que les sels biliaires, le piment et la moutarde [55,56].

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour affirmer que l'utilisation non contrôlée du triclosan dans les produits à usage domestique ne comporte aucun risque. Toutefois, il convient d'encourager l'utilisation de ce produit dans les situations cliniques où il peut contribuer à limiter la fréquence des infections réfractaires et la prescription d'antibiotiques.

Il n'existe aucun élément en faveur de la sélection de populations microbiennes résistantes au triclosan lors de son application au long cours au niveau cutané ou de la cavité buccale. Compte-tenu de la courte durée d'exposition de l'organisme au triclosan entrant dans la composition des fils de suture, la seule conséquence prévisible d'une telle application est une réduction du risque de surinfection post-opératoire.

RÉFÉRENCES

1. *Pittel D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. Lancet Infect Dis 2001;1:9-20.*
2. *Senior K. Can we keep up with hospital-acquired infections? Lancet Infect Dis 2001;1:8.*
3. *Futoryan T, Grand D. Postoperative wound infection rates in dermatologic surgery. Dermatol Surg 1995;21:509-514.*
4. *Passerini L, Lam K, Costerton JW, et al. Biofilms on indwelling vascular catheters. Crit Care Med 1992;20:665-673.*
5. *Larson EL, McGinley KJ, Leyden JJ, et al. Skin colonization with antibiotic-resistant (JK Group) and antibiotic-sensitive lipophilic diphtheroids in hospitalized and normal adults. J Infect Dis 1986;153:701-706.*
6. *Furia TE, Schenkel AG. A new, broad spectrum bacteriostat. Soap Chem Specialties 1968;44:47-50, 116-122.*
7. *Regos J, Zak O, Solf R, et al. Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent for topical application. II. Comparison with some other antimicrobial agents. Dermatologica 1979;158:72-79.*
8. *Tierno PM Jr. Efficacy of triclosan. Am J Infect Control 1999;27:71-72.*
9. *Ayliffe GA, Babb JR, Davies JG, et al. Hand disinfection: a*

comparison of various agents in laboratory and ward studies. J Hosp Infect 1988;11:226-243.
10. *Zafar AB, Butler RC, Reese DJ, et al. Use of 0.3% triclosan (Bacti-Stat) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal nursery. Am J Infect Control 1995;23:200-208.*
11. *Cookson BD, Farrelly H, Stapleton P, et al. Transferable resistance to triclosan in MRSA. BMJ 1991;337:1548-1549.*
12. *Irish D, Eltringham I, Teall A, et al. Control of an outbreak of an epidemic of methicillin-resistant Staphylococcus aureus also resistant to mupirocin. J Hosp Infect 1998;39:19-26.*
13. *Kwochka KW, Kowalskim JJ. Prophylactic efficacy of four antibacterial shampoos against Staphylococcus intermedius in dogs. Am J Vet Res 1991;52:115-118.*
14. *Moran J, Addy M, Newcombe RG, et al. A study to assess the plaque inhibitory action of a newly formulated triclosan toothpaste. J Clin Periodontol 2001;28:86-89.*
15. *Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. Am J Infect Control 1996;24:209-218.*
16. *Susman E. Too clean for comfort. Environ Health Perspect 2001;1:A18.*
17. *Regos J, Hitz HR. Investigations on the mode of action of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent. Z Blatt Bakteriol Hygiene Abteilung 1A 1974;226:390-401.*
18. *Brannan DK. Cosmetic microbiology, a practical handbook. Washington, DC: CRC Press, 1997.*
19. *Russell AD. Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. J Hosp Infect 1999;43(suppl):S57-S68.*
20. *Heath RJ, Rock CO. Enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) plays a determinant role in completing cycles of fatty-acid elongation in Escherichia coli. J Biol Chem 1995;270:26538-26542.*
21. *McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis. Nature 1998;394:531-532.*
22. *Heath RJ, Roland GE, Rock CO. Inhibition of the Staphylococcus aureus NADPH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase by triclosan and hexachlorophene. J Biol Chem 2000;275:4654-4659.*
23. *Heath RJ, Su N, Murphy CK, et al. The enoyl-acyl-carrier protein reductases FabI and FabL from Bacillus subtilis. J Biol Chem 2000;275:40128-40133.*
24. *Levy CW, Roujeinikova A, Sedelnikova S, et al. Molecular basis of triclosan activity. Nature 1999;398:383-384.*
25. *Chuanchuen R, Beinlich K, Hoang TT, et al. Cross-resistance between triclosan and antibiotics in Pseudomonas aeruginosa is mediated by multi-drug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants overexpressing MexCD-OprJ. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:428-432.*
26. *McMurry LM, McDermott PF, Levy SB. Genetic evidence that InhA of Mycobacterium smegmatis is a target for triclosan. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:711-713.*
27. *Miesel L, Rozwarski DA, Sacchettini JC, et al. Mechanisms for isoniazid action and resistance. Novartis Found Symp 1998, 217:209-221.*
28. *Parikh SL, Xiao G, Tonge PJ. Inhibition of InhA, the enoyl reductase from Mycobacterium tuberculosis, by triclosan and isoniazid. Biochemisry 2000;39:7645-7650.*
29. *Slayden RA, Lee RE, Barry CE. Isoniazid affects multiple components of the type II fatty acid synthase system of Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 2000;38:514-25.*
30. *Suller MT, Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 2000;46:11-18.*
31. *Roujeinikova A, Sedelnikova S, deBoer GJ, et al. Inhibitor binding studies on enoyl reductase reveal changes related to substrate recognition. J Biol Chem 1999;274:30811-30817.*
32. *Villalain J, Mateo CR, Aranda FJ, et al. Membranotropic effects of the antibacterial agent triclosan. Arch Biochem Biophys 2001;390:128-136.*
33. *McBain AJ, Gilbert P. Biocide tolerance and the harbingers of doom. Int Biodet Biodeg 2001;47:55-61.*
34. *Brown MRW, Collier PJ, Gilbert P. Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: Modification of the cell envelope and batch and continuous culture studies. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1623-1628.*
35. *Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. FEMS Microbiol Lett 2001;202:1-7.*
36. *Martin RG, Rosner JL. Binding of purified multiple antibiotic-resistance repressor protein (MarR) to Mar operator sequences. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:5456-5460.*
37. *Moken MC, McMurry LM, Levy SB. Selection of multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants of Escherichia coli by using the disinfectant pine oil: roles of the Mar and acrAB loci. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2770-2772.*
38. *Rouch DA, Cram DS, Dibernadino D, et al. Efflux-mediated antiseptic gene qacA from Staphylococcus aureus: common ancestry with tetracycline and sugar transport proteins. Mol Microbiol 1990;4:2051-2062.*
39. *Maira-Litran T, Allison DG, Gilbert P. An evaluation of the potential role of the multiple antibiotic resistance operon (Mar) and the multi-drug efflux pump acrAB in the resistance of E. coli biofilms towards ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 2000;45:789-795.*
40. *Jenkins S, Addy M, Wade W, et al. The magnitude and duration of the effects of some mouthrinse products on salivary bacterial counts. J Clin Periodontol 1994;21:397-401.*
41. *Cao C, Sha Y, Meng H et al. A four-day study to evaluate the anti-plaque efficacy of an experimental triclosan-containing dentifrice. J Clin Dent 2001;12:87-91.*
42. *Walker C, Borden LC, Zambon JJ, et al. The effects of a 0.3 % triclosan-containing dentifrice on the microbial composition of supragingival plaque. J Clin Periodontol 1994;21:334-341.*
43. *Jones CL, Ritchie JA, Marsh PD, et al. The effect of long-term use of a dentifrice containing zinc citrate and a non-ionic agent on the oral flora. J Dent Res 1988;67:46-50.*
44. *Jones RD, Jampani HB, Newman JL, et al. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. Am J Infect Control 2000;28:184-196.*
45. *Messager S, Goddard PA, Dettmar PW, et al. Determination of the antibacterial efficacy of several antiseptics tested on skin by an "ex-vivo" test. J Med Microbiol 2001;50:284-292.*
46. *Bendig JW. Surgical hand disinfection: comparison of 4 % chlorhexidine detergent solution and 2% triclosan detergent solution. J Hosp Infect 1990;15:143-148.*
47. *Bartzokas CA, Corkill JE, Makin T, et al. Comparative evaluation of the immediate and sustained antibacterial action of two regimens, based on triclosan and chlorhexidine-containing handwash preparations, on volunteers. Epidemiol Infect 1987;98:337-344.*
48. *Webster J, Faoagali JL, Cartwright D. Elimination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. J Paediatr Child Health 1994;30:59-64.*
49. *Bamber AI, Neal TJ. An assessment of triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus*

aureus. J Hosp Infect 1988;41:107-109.
50. Hernandez-Richter T, Schardey HM, Lohlein F, et al. The prevention and treatment of vascular graft infection with a triclosan (Irgasan)-bonded Dacron graft: an experimental study in the pig. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;20:413-418.
51. Suller MT, Russel AD. Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococcus. J Hosp Infect 1999;43:281-291.
52. Beumer R, Bloomfield SF, Exner M, et al. Microbial resistance and biocides: a review by the International Scientific Forum on Home Hygiene (IFH). 2000. Available at: www.ifh-homehygiene.org/2public/antresFINALpdf. Accessed January 10, 2002.
53. Sundheim G, Langsrud S, Heir E, et al. Bacterial resistance to disinfectants containing quaternary ammonium compounds. Int Biodet Biodeg 1998;41:235-239.
54. Bloomfield SF. Significance of biocide usage and antimicrobial resistance in domiciliary environments. J Appl Microbiol Suppl 2002;92 Suppl:144S-157S.
55. Gilbert P. Groceries trip triclosan switch. Nature Science Update; May 2001. Available at: www.nature.com/nsu/010531/010531-1html. Accessed January 10, 2002.
56. Whyte FW, Allison DG, Jones MV, et al. In vitro detection of multiple antibiotic resistance (Mar) phenotype induction by miscellaneous groceries. Proceedings of the 101st Annual General Meeting of the American Society for Microbiology, May 20-24, 2001, Orlando, FL.

CORRESPONDANCE

Peter Gilbert, Ph.D.
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University of Manchester
Manchester, M13 9PL, U.K.

E-mail : Peter.Gilbert@man.ac.uk

Effet de la Betadine* sur la suture antibactérienne VICRYL* Plus dans un essai *In Vitro* de Zone d'Inhibition

PROPOS

Cette étude a pour but de démontrer que l'efficacité de la suture antibactérienne VICRYL Plus n'est pas impactée par la présence de Bétadine sur la suture.

MATERIELS ET METHODE

Suture
La suture VICRYL* polyglactine 910 enduite stérile 2-0, et la suture antibactérienne VICRYL Plus enduite stérile 2-0 ont été évalués.

Microorganismes et preparation des cultures
Staphylococcus aureus (ATCC 6538), et *Eschericia coli* (ATCC 8739) ont été maintenus sur gélose Agar Trypticase Soja (TSA, Difco, Detroit, MI). Des cultures ont été préparées à partir d'organismes cultivés pendant 24 heures à 37°C en Bouillon Trypticase Soja (TSB, Difco, Detroit, MI). Les bouillons de cultures ont été dilués en solution saline stérile à 0.85% saline et utilisés pour inoculer le matériel de suture.

Essai de Zone d'Inhibition
La suture antibactérienne VICRYL Plus et la suture VICRYL ont été découpées en morceaux de 5 cm de façon aseptique. Deux séries d'échantillons ont été préparées.
Une première série de suture antibactérienne VICRYL Plus et de suture VICRYL a été immergée dans un bain de Bétadine (Lot # LH11, Exp.4/05,Purdue Frederick Co.), les sutures ont été laissées à sécher à l'air sous hotte à flux laminaire pendant 2 heures.
La deuxième série n'a pas été trempée dans la Bétadine.
Les morceaux de sutures ont été placés individuellement dans des boîtes de Pétri inoculées approximativement à 10^6 CFU. La gélose TSA a été versée dans chacune des boîtes, puis elles ont été laissées en place jusqu'à solidification. Les boîtes ont été ensuite incubées à 37°C pendant 24 heures. Les zones d'inhibition ont été mesurées avec un compas digital.

RESULTATS

Les résultats obtenus suite aux essais avec la Bétadine sont présentés dans le Tableau 1.
Les sutures traitées avec la Bétadine présentent des résultats identiques à ceux des sutures non traitées. Les sutures VICRYL Plus présentent des zones d'inhibition pour les deux organismes testés. Ces zones sont identiques que cela soit en présence ou en l'absence de Bétadine.
Les contrôles de suture VICRYL* ne présentent aucune zone d'inhibition que cela soit en présence ou en l'absence de Bétadine.

*Trademark

TABLEAU 1. SUTURE TRAITEES PAR BETADINE : DIAMETRE DES ZONES D'INHIBITION

	DiamètreMoyen des Zones (mm)			
	S. aureus		*E. coli*	
	Avec Betadine	Sans Betadine	Avec Betadine	Sans Betadine
Matériel de Suture				
VICRYL Plus	9.6	9.6	4.1	4.1
VICRYL	0	0	0	0

DISCUSSION et CONCLUSIONS

Le test de zone d'inhibition est une méthode éprouvée pour évaluer les propriétés inhibitrices des substances antimicrobiennes sur des souches bactériennes. Ces essais sont particulièrement adaptés pour évaluer les agents diffusibles. L'agent diffuse à partir du disque, la concentration décroît de façon logarithmique dans la gélose. La sensibilité du microorganisme à l'agent est évaluée par l'apparence et la dimension de la zone sans développement microbien, dite zone d'inhibition. Cependant, il est important de noter que l'essai de zone d'inhibition est généralement utilisé uniquement avec des microorganismes à croissance rapide, et non avec les bactéries anaérobies, les microorganismes filamenteux, ou les bactéries à croissance lente (1,2).

Les données présentées ci-dessus indiquent que la suture antibactérienne VICRYL Plus démontre une activité antimicrobienne *in vitro* contre *S. aureus* and *E. coli* par comparaison à la suture VICRYL. Cette activité persiste en présence de Bétadine sur la suture.

REFERENCES

1. Atlas, RM. Principles of Microbiology 2nd ed. p. 472-473. WCB/McGraw-Hill. Boston, MA 1997.
2. Murray, PR, Baron, EJ, Pfaller, MA, Tenover, FC, Yolken, RH. Manual of Clinical Microbiology, 6th ed. p. 1337. ASM Press, Washington, D. C. 1995.

Test realisé par:
Xintian Ming, Ph.D.
Senior Scientist
Ethicon

Rapport préparé par:
Stephen Rothenburger, PhD
Principal Scientist
Ethicon

*Trademark

Comparaison physique et fonctionnelle de la suture antibactérienne VICRYL* Plus (suture de polyglactine 910 enduit de triclosan) et de la suture Vicryl* (suture de polyglactine 910)

Mark Storch, Howard Scalzo, Stephen Van LUE et Gabriel Jacinto

RESUME

CONTEXTE

Le but de cette étude était de comparer, à l'aide d'évaluations cliniques et de mesures instrumentales, les propriétés physiques et fonctionnelles de la suture en polyglactine 910 et de la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan.

MÉTHODES

Des chirurgiens spécialisés en chirurgie générale, orthopédique, plastique ou gynécologique ont évalué la glisse intra-tissulaire, la tenue du premier nœud, la facilité de glisse lors de la confection des nœuds, la sécurité des nœuds, la maniabilité et la note globale des deux modèles de suture dans un modèle de porc in vivo. L'évolution de la résistance à la rupture était vérifiée 14, 21, 28 et 35 jours après l'implantation à l'aide d'un appareil mesurant la force de tension. Le taux de résorption était évalué lors d'un examen histopathologique effectué chez des rats 7, 28, 56, 63, 70 et 77 jours après l'implantation. La sensation tactile et la facilité de glisse étaient évaluées par des techniciens spécialistes des caractéristiques des produits.

RÉSULTATS

Les scores attribués par les chirurgiens ont été favorables et comparables pour les deux fils de suture. Les chirurgiens n'ont pu distinguer de façon fiable la maniabilité des deux sutures. La résistance à la rupture a évolué de façon identique avec les deux sutures, passant de 79 % à J14 à 5 % à J35. Les deux sutures étaient pratiquement totalement résorbées à J70. La caractérisation des propriétés des deux produits a montré qu'ils étaient indiscernables.

CONCLUSION

Les tests et les évaluations de cette étude montrent que l'addition de triclosan aux fils de suture en polyglactine 910 utilisés n'a affecté ni leurs propriétés physiques de maniabilité, ni leurs performances.

■ Les sutures sont communément utilisées pour ligaturer les vaisseaux et rapprocher les tissus. Leurs caractéristiques dépendent du tissu, de sa situation anatomique, des dimensions de la plaie, du temps de cicatrisation escompté, des forces de traction mécanique prévisibles et du type de suture requis [1]. Le matériel le plus utilisé est le fil de suture en polyglactine 910 (Ethicon Inc., Somerville, NJ, États-Unis). Ce matériel de suture est choisi le plus souvent parce que ses propriétés fonctionnelles répondent à la plupart des besoins spécifiques concernant la fermeture des plaies. Ces propriétés peuvent être décrites quantitativement et qualitativement à l'aide de tests évaluant la résistance au nœud, la sécurité, l'appréciation subjective de la glisse intra-tissulaire, la solidité de la suture, la tendance au déplacement des nœuds, la résistance à la rupture *in vivo* et le taux de résorption.

Les sutures sont fréquemment enduites ou traitées selon d'autres procédés pour améliorer leurs propriétés de maniabilité [2] et la sécurité des nœuds [3–6]. Ces traitements doivent être compatibles avec le type de suture ; toute suture résorbable traitée doit être également biocompatible avec les tissus et ne doit provoquer aucune réaction tissulaire chronique. L'enduction des sutures résorbable peut être hydrosoluble ou hydrophobe. Typiquement, les enductions hydrophobes possèdent les mêmes propriétés chimiques que la suture qu'ils recouvrent et sont dégradés par hydrolyse : il en est ainsi de la polyglactine 370 utilisée pour l'enduction du fil de suture en polyglactine 910 [2].

Les sutures présentent quatre types de caractéristiques générales : physiques et mécaniques, biocompatibilité, biodégradation et maniabilité [2]. Leurs propriétés physiques et mécaniques comprennent le diamètre de la suture, la force de tension, le coefficient de friction et l'élasticité. La biocompatibilité s'évalue en termes de réponse inflammatoire et de réaction tissulaire. La biodégradation est quantifiée en appréciant la diminution de la résistance à la rupture et du diamètre de la suture au cours du temps. La maniabilité dépend de leur facilité de glisse lors de la confection des nœuds, de leur souplesse et de leur flexibilité, toutes caractéristiques décrivant la "sensation" tactile du chirurgien lors de la fermeture des plaies [2]. Ces caractéristiques sont directement liées aux propriétés mécaniques du fil de suture, tels que le coefficient de friction et l'élasticité. Un faible coefficient de friction fera paraître le fil plus souple, tandis qu'un coefficient de friction plus important permettra de réaliser un nœud plus solide [7].

L'utilisation d'enduction et d'autres traitements destinés à prévenir la colonisation bactérienne suscite depuis peu un intérêt certain. Il est en effet important de prévenir l'infection bactérienne plutôt que de la traiter car, une fois installées, les bactéries produisent un biofilm qui restreint la pénétration des antibiotiques jusqu'au site de l'infection [8]. Il semble donc indiqué d'incorporer un antiseptique dans les dispositifs à usage chirurgical. Une étude a récemment démontré l'intérêt de cette approche dans le contexte de l'implantation de prothèses vasculaires [9]. Dans cette étude, du triclosan a été ajouté au matériel de prothèse implanté au niveau des artères fémorales de 51 porcs et les prothèses ont été infectées par *S. aureus* (2 x 107 CFU/mL). Le triclosan a prévenu efficacement l'infection des prothèses implantées. L'efficacité du triclosan contre les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline a également été démontrée dans diverses situations cliniques [10–12]. Cette efficacité ne s'est pas accompagnée d'une augmentation des résistances au triclosan [13,14].

Théoriquement, l'incorporation d'un antiseptique dans un dispositif à usage chirurgical pourrait en modifier les propriétés physiques et fonctionnelles. Les études décrites dans cet article ont été conduites pour comparer les propriétés physiques et fonctionnelles du nouveau fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan à celles du fil de suture en polyglactine 910 actuellement commercialisé.

MATERIEL ET METHODES

Quatre études sont présentées dans ce chapitre : évaluation du chirurgien, évaluation du technicien utilisateur (facilité de glisse lors de la confection des nœuds et sensation tactile), résistance à la rupture et taux de résorption. Les données analysées dans le contexte de "l'évaluation du chirurgien" n'ont été collectées que par les chirurgiens eux-mêmes. Les données des trois autres études ont été collectées par des ingénieurs biomédicaux, des anatomo-pathologistes et des techniciens spécialistes des caractéritisques des produits.

Bien-être animal

Les animaux de toutes les études ont été traités conformément aux règlements édictés dans le USDA *Animal Welfare Act* (9 CFR , Parties 1, 2 et 3) [15] et dans les conditions précisées par le *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* [16].

Évaluation du chirurgien

Des chirurgiens spécialisés en chirurgie générale, orthopédique, plastique ou gynécologique ont évalué dans un modèle de porc *in vivo* le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan et le fil de suture en polyglactine 910 actuellement fabriqué en appréciant les caractéristiques suivantes : glisse intra-tissulaire, tenue du premier nœud, glisse lors de la confection des nœuds, sécurité des nœuds, maniabilité et note globale. Les praticiens spécialisés en chirurgie générale, plastique ou gynécologique réalisaient une fermeture de la paroi abdominale, une fermeture des tissus sous-cutanés et une ligature vasculaire. Les chirurgiens gynécologues devaient également pratiquer une ligature du pédicule ovarien et suturer des incisions séromusculaires des cornes utérines. Les chirurgiens orthopédiques suturaient le fascia latéral du grasset et pratiquaient également une réparation du tendon du calcanéum. Durant toutes les évaluations, les chirurgiens ignoraient à quelle catégorie appartenait le matériel de suture utilisé.

Matériel évalué. Le fil de suture en polyglactine 910 classique et le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan (Ethicon Inc., Somerville, NJ, États-Unis), de tailles 0, 2-0 et 5-0, étaient présentés sous forme colorée ou incolore. Toutes ces sutures étaient présentées dans des sachets aluminium stériles. Les numéros des lots étaient consignés.

Animaux de laboratoire. Sept porcs femelles (croisement Yorkshire-Landrace) pesant 80 à 100 livres ont été utilisés dans cette étude.

Préparation chirurgicale. Les animaux étaient pré-anesthésié par une injection intramusculaire de maléate d'acépromazine (1,0 mg/kg ; Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, IA, États-Unis) et d'atropine (0,05 mg/kg ; Phoenix Scientific Inc, St Joseph, MO). Ils étaient ensuite anesthésiés par une injection intramusculaire de kétamine (20 mg/kg ; Fort Dodge Animal Health) et de xylazine (2 mg/kg ; Ben Venue Laboratories, Bedford, OH). Une intubation endotrachéale était pratiquée sous anesthésie et le tube était relié à un appareil d'anesthésie utilisée en médecine vétérinaire. L'anesthésie était maintenue pendant le reste de la préparation et de l'intervention chirurgicale par inhalation d'isoflurane (Baxter Pharmaceutical Products Inc, Deerfield, IL) en circuit semi-fermé. La ventilation assistée était assurée par un respirateur. Les sites chirurgicaux étaient rasés avec un rasoir électrique pour animaux équipé d'une lame de rasoir chirurgical, la zone glabre étant ensuite aspirée pour éliminer les résidus de poils et les débris. Le champ opératoire était nettoyé au diacétate de chlorhexidine. Les animaux étaient placés en décubitus dorsal pour les préparer à l'intervention.

Procédures chirurgicales. Une incision médiane abdominale était pratiquée sur toute l'épaisseur de la peau et des tissus sous-cutanés, de l'appendice xyphoïde jusqu'au pubis, pour exposer la paroi abdominale ventrale. La ligne blanche était incisée et les pédicules ovariens identifiés. Une incision cutanée transversale d'environ 3 cm était pratiquée entre la première et la seconde glande mammaire, juste à côté de la ligne mamelonnaire, pour exposer la veine épigastrique superficielle supérieure (seulement à droite ou à gauche). La veine épigastrique superficielle était alors exposée sur toute sa longueur.
Les ligatures vasculaires étaient effectuées avec du matériel de suture 2-0 par les chirurgiens généralistes, orthopédiques et plasticiens. Les chirurgiens gynécologues ligaturaient le pédicule ovarien avec du fil 2-0, puis créaient et refermaient une incision séromusculaire de la corne utérine avec du fil 5-0. Les chirurgiens généralistes, plasticiens et gynécologues évaluaient le matériel de taille 0 pour la fermeture de la paroi abdominale et du fascia et du matériel de diamètre 2-0 pour la fermeture des tissus sous-cutanés. Une approche parapatellaire classique de l'articulation moyenne de la patte arrière était effectuée par les chirurgiens orthopédiques qui utilisaient du fil 0 pour refermer le fascia latéral et le fascia lata. L'utilisation du matériel de suture 5-0 pour la chirurgie plastique des fascia minces et des tissus sous-cuticulaires était également évaluée. Les chirurgiens étaient autorisés à rapprocher les tissus aussi souvent que possible pour pouvoir donner leur conclusion quant aux performances de chaque fil de suture utilisé. Ils pouvaient également évaluer le matériel de suture dans tout autre tissu de leur choix.

Évaluation du matériel de suture. Chaque chirurgien notait le matériel de suture selon une échelle comportant trois options (Bon, Acceptable ou Mauvais) pour chacune des caractéris-

TABLEAU 1
Critères d'évaluation des sutures par les chirurgiens

Critères	*Description*
Glisse intra-tissulaire	Facilité avec laquelle une suture passe dans le tissu dans lequel elle est implantée. Absence relative de "résistance", de friction ou absence de coupure ou de déchirement du tissu lors du passage de la suture.
Tenue de la première demi-clé	Tendance du premier tour de n'importe quel type de nœud à glisser, à reculer par rapport à la position souhaitée ou à se "desserrer" s'il n'est pas maintenu sous tension. L'absence de desserrement est la capacité de la suture à résister à la glisse ou au mouvement vers l'arrière une fois en place. Le chirurgien évalue la "tenue de la première demi-clé" de chaque suture évaluée en appréciant la cohésion de la plaie de la façon suivante : "Bonne" tenue : les bords de la plaie restent adjacents et aucun desserrement n'est observé avant la réalisation du deuxième tour ou demi-clé du nœud. Tenue "acceptable" : léger desserrement du nœud ou desserrement lent et progressif avant réalisation du deuxième tour. "Mauvaise" tenue : les bords de la plaie se séparent, si bien qu'un espace est visible avant réalisation du deuxième tour.
Facilité de glisse	Caractéristique d'un fil de suture permettant de réaliser une ou plusieurs demi-clé à distance de leur emplacement final puis de les faire glisser (en place avec le dernier tour).
Sécurité du nœud	Qualité d'une suture permettant de réaliser un nœud solide avec un minimum de tours ou demi-clés.
Maniabilité chirurgicale	Sensation tactile du chirurgien manipulant le fil de suture avec des gants. Cette caractéristique évalue la flexibilité (absence de raideur) et le caractère plus ou moins lisse du fil de suture.
Évaluation globale	Évaluation composite du matériel de suture prenant en compte l'ensemble des caractéristiques évaluées. Cette évaluation tient également compte de l'importance relative des différentes caractéristiques.

tiques suivantes : glisse intra-tissulaire, tenue de la première demi-clé, facilité de glisse lors de la confection des nœuds, sécurité des nœuds, maniabilité chirurgicale et évaluation globale. Ces caractéristiques sont définies dans le Tableau 1.

Méthodes statistiques. Des tests paramétriques étaient utilisés pour analyser les données collectées. Le premier groupe d'analyses de chacune des caractéristiques de maniabilité spécifiées était effectué à l'aide du Mood Median Test. Chaque caractéristique faisait l'objet d'une comparaison par rapport au témoin (suture enduite de triclosan *versus* suture sans triclosan). Le Mood Median Test et le test de Mann-Whitney étaient appliqués à chaque caractéristique pour déceler toutes les différences possibles entre les sutures colorées et incolores. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Caractérisation du produit : facilité de glisse et sensation tactile

Cette évaluation était effectuée par des techniciens spécialistes des caractéritisques de produits, travaillant pour Ethicon et ayant acquis une grande expérience de la maniabilité et de la ligature des fils de suture. Elle comportait des mesures relatives de la sensation tactile et de la facilité de glisse à l'état sec et à l'état humide.

Méthodologie des tests. La sensation tactile était mesurée subjectivement par les évaluateurs entraînés en roulant le matériel de suture entre les doigts. La facilité de glisse était évaluée sur une planche à nœuds en utilisant le matériel de suture à l'état humide (immergé dans l'eau distillée pendant une minute) ou sec. Pour résumer, les instructions données pour réaliser un nœud étaient les suivantes : entourer une pièce tubulaire de la planche à nœuds avec le fil ; réaliser la première demi-clé d'un nœud plat (brin gauche sur brin droit) en la maintenant à environ 18 à 21,5 cm du tube (ou plus si la longueur de fil le permet) ; tout en tenant fermement les deux brins (un dans chaque main pour une préhension plus confortable), leur appliquer une légère traction vers le haut pour assurer un bon contact entre les deux brins ; faire glisser la demi-clé vers le bas de façon régulière et continue (en 2 à 3 secondes selon la longueur de fil) ; poursuivre cette opération même s'il se produit une glisse ou un arrêt brusque ; lorsque la demi-clé touche le tube, relâcher la tension exercée sur les deux brins ; nouer ensuite la seconde demi-clé du nœud plat (brin droit sur brin gauche) et la faire glisser selon la même méthode.

Les investigateurs comparaient le matériel testé au matériel en polyglactine 910 témoin en utilisant une échelle de 5 notes : 1, nettement meilleur que le matériel témoin ; 2, légèrement meilleur ; 3, équivalent ; 4, légèrement moins bon et 5, nettement moins bon. En outre, ils devaient répondre aux questions suivantes et, au besoin, noter leurs commentaires : la glisse avait-elle été continue ou heurtée ? l'enduction (éventuelle) était-elle partie ? quel était l'aspect des sutures une fois les noeuds effectués ?

Méthodes statistiques. Les données étaient analysées à l'aide de tests non paramétriques. L'hypothèse nulle était l'absence de différence entre les caractéristiques de maniabilité de la suture enduite de triclosan et de la suture témoin.

Le premier groupe de tests statistiques était effectué sur tous les diamètres de fils de suture et toutes les présentations regroupées (par exemple, diamètres 0 et 2-0, colorés ou naturels). Les données concernant la suture enduite de triclosan étaient comparées à une valeur médiane calculée à partir de trois mesures (équivalent de la valeur témoin), en utilisant le test de Wilcoxon ou le test des signes pour échantillon unique.

Les tests du groupe suivant étaient ensuite effectués sur les données regroupées par diamètre de fil de suture (par exemple, les données relatives aux diamètres 0 et 2-0 étaient regroupées séparément et les données concernant chaque diamètre (0 et 2-0) de la suture au triclosan étaient comparées à une valeur médiane calculée à partir de trois mesures (équivalent de la valeur témoin), en utilisant à nouveau le test de Wilcoxon ou le test des signes pour échantillon unique. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Caractéristiques physiques : résistance à la rupture

Cette évaluation a consisté à mesurer *in vivo* la résistance à la rupture (RR), caractéristique essentielle de la performance des sutures résorbables [17].

Matériel évalué. Des fils de suture en polyglactine 910 enduits de triclosan ou en polyglactine 910 (sans triclosan), présentés sous forme colorée ou incolore dans des sachets aluminium stériles, étaient fournis par Ethicon Inc. Les sutures étaient coupées de façon aseptique en segments d'environ 15 cm de longueur avant l'implantation.

Animaux de laboratoire. Il s'agissait de rats Long-Evans femelles, provenant du laboratoire animal d'Ethicon, Inc. (Somerville, NJ, États-Unis), pesant 250 à 300 g et gardés dans des cages individuelles où ils disposaient d'eau et de nourriture à volonté. Vingt-quatre rats étaient utilisés par diamètre de suture et par période, soit au total 96 rats pour la taille 0 et 96 rats pour la taille 2-0.

Procédé d'implantation. Les animaux étaient anesthésiés par une injection intramusculaire de kétamine (60 mg/kg) et de xylazine (10 mg/kg). Le champ opératoire était rasé, les débris de poils aspirés et une solution antiseptique était badigeonnée sur le champ opératoire.

Une incision cutanée transversale centrée était pratiquée sur la surface dorsale au niveau de la région scapulaire. À l'aide d'une pince hémostatique, deux pièces de la suture testée étaient insérées à travers l'incision dans la direction du derme dorsal postérieur gauche. La même procédure était répétée à droite. L'incision cutanée était refermée par des clips en acier inoxydable. Les quatre brins de matériel de suture implantés étaient les mêmes chez tous les rats.

Explantation et mesure de la RR. Les animaux étaient euthanasiés par inhalation de CO2 14, 21, 28 ou 35 jours après l'implantation et le matériel de suture évalué était explanté. Une incision cutanée était pratiquée en avant de l'incision chirurgicale, parallèlement à cette dernière. La peau était alors réclinée postérieurement pour exposer le tissu sous-cutané. Le matériel implanté était ôté avec précaution et recueilli sur des serviettes en papier humides. Les explants étaient immédiatement placés entre les mâchoires supérieures et inférieures d'un instrument de mesure de la tension, un Instron calibré (Instron Corp., Canton, MA, États-Unis), qui mesurait la force et le temps nécessaire pour atteindre la tension de rupture des échantillons.

Mesures et statistiques. La résistance à la rupture était exprimée en pourcentage de la force de rupture initiale à J0 calculé selon la formule suivante : RR (%) = charge moyenne (en livres) au jour post-implantation considéré / charge moyenne (en livres) à J 0. L'utilisation de moyennes est un procédé classique avec cette méthode d'évaluation. Les données sont exprimées sous forme de moyenne plus ou moins le coefficient de variation. Le test *t* global pour variances égales et le test *t* de Satterthwaite pour variances inégales ont été utilisés. L'égalité des variances était déterminée par la méthode *F* folded. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Caractéristiques physiques : taux de résorption

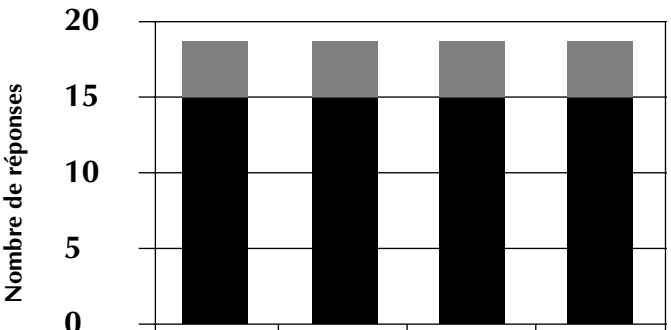
Une étude d'implantation intramusculaire a été conduite chez des rats avec la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan colorée de diamètre 2-0, pour évaluer la réaction tissulaire et le profil de résorption de cette suture lors des interventions de chirurgie générale et évaluer l'effet de l'enduction par le triclosan sur la cicatrisation normale.

Matériel évalué. Des fils de suture en polyglactine 910 enduits de triclosan ou en polyglactine 910 (sans triclosan), présentés sous forme colorée ou incolore dans des sachets aluminium stériles, étaient fournis par Ethicon Inc. Les sutures étaient coupées de façon aseptique en segments d'environ 15 cm de longueur avant l'implantation.

Animaux de laboratoire. Des rats Long-Evans femelles, provenant du laboratoire animal d'Ethicon, Inc. (Somerville, NJ, États-Unis), pesant 250 à 300 g étaient gardés dans des cages individuelles où ils disposaient d'eau et de nourriture à volonté. Trente rats étaient utilisés pour cette évaluation.

Procédé d'implantation. Les animaux étaient anesthésiés par une injection intramusculaire de kétamine (60 mg/kg) et de xylazine (10 mg/kg). Le champ opératoire était rasé, les débris de poils aspirés et une solution antiseptique était badigeonnée sur le champ opératoire. L'implantation et le protocole d'évaluation reposaient sur des méthodes classiques [18,19]. Une incision cutanée médiodorsale était pratiquée pour exposer le muscle fessier. Le matériel de suture était implanté dans le centre de chaque moyen fessier en piquant l'aiguille, puis en la poussant dans le sens postéro-antérieur. La longueur des sutures implantées était d'environ 1,5 cm et tout brin dépassant à l'extérieur du muscle était coupé à ras. Les sutures en polyglactine 910 enduites de triclosan étaient toujours implantées du côté gauche de l'animal, tandis que les sutures en polyglactine 910 enrobée (sans triclosan) étaient toujours implantées du côté droit. Les écarteurs étaient ensuite retirés de l'incision cutanée et la plaie était refermée avec des clips ou des agrafes en acier inoxydable. Aux jours 7, 28, 56, 63, 70 ou 77 après l'implantation, les animaux étaient euthanasiés par inhalation de CO2 et le site d'implantation était examiné. Les résultats de l'observation autopsique rudimentaire de tous les sites d'implantation étaient notés, puis les sites d'implantation étaient excisés. Des échantillons de muscle fessier étaient conservés dans un milieu de fixation au formol à 10 %. Les implants étaient ensuite inclus dans la paraffine afin d'obtenir des coupes de 4 à 6 µm colorées ultérieurement à l'hématoxyline-éosine.

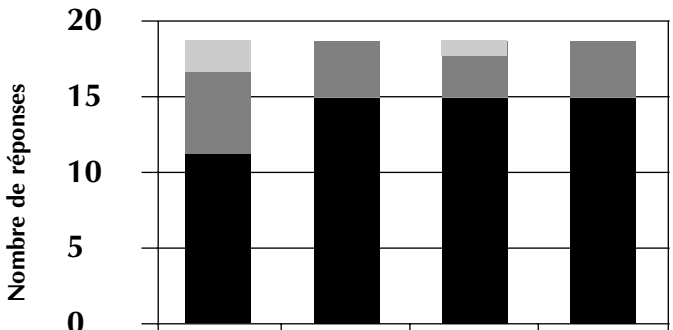
L'anatomo-pathologiste procédait alors à l'étude histomorphologique des réactions tissulaires de la suture évaluée et de la suture témoin. L'importance de la réaction tissulaire était



	V incolore	VP incolore	V colorée	VP colorée
Mauvais	0	0	0	0
Acceptable	4	4	4	15
Bon	15	15	15	14

Matériel de suture

FIG. 1*. Glisse intra-tissulaire.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.



	V incolore	VP incolore	V colorée	VP colorée
Mauvais	2	0	1	0
Acceptable	6	4	4	4
Bon	11	15	14	15

Matériel de suture

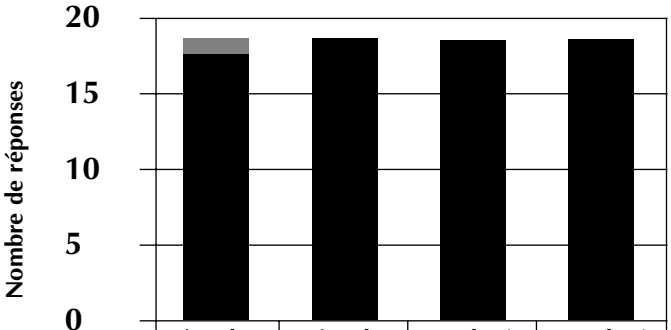
FIG. 2*. Facilité de glisse lors de la confection du nœud.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.

évaluée semi-quantitativement en prenant en considération l'intensité et l'étendue de chaque réaction. La suture était considérée comme pratiquement résorbée lorsque seulement 10 % environ de sa surface transversale étaient préservés. L'échelle utilisée pour documenter l'intensité de la réaction était la suivante : 1 = minime, 2 = légère, 3 = modérée et 4 = marquée. Une infiltration granulomateuse était définie comme une infiltration par une population mixte de cellules épithélioïdes et/ou de macrophages multinucléés, de fibroblastes, de lymphocytes et de cellules plasmatiques. Cette inflammation reflète typiquement une réaction à corps étranger. Les taux de résorption des sutures évaluées et témoins étaient classés de la façon suivante : 1 = non résorbée (au moins 90 % de matériel préservé), 2 = pratiquement résorbée (< 10 % de matériel préservé) et 3 = résorbée (suture non identifiable).

RESULTATS

Évaluation par les chirurgiens

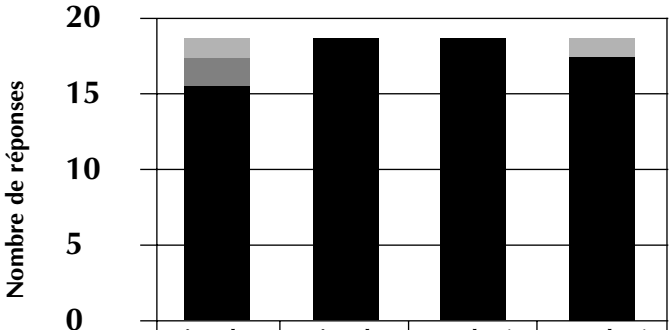
Selon l'évaluation globale des chirurgiens, la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan a été considérée comme bonne ou acceptable dans 100 % des cas (Figures 1 à 6). Dans l'ensemble, les chirurgiens ont exprimé des opinions favorables sur la suture actuelle et la suture enduite de triclosan,



	V incolore	VP incolore	V colorée	VP colorée
Mauvais	0	0	0	0
Acceptable	1	0	0	0
Bon	18	19	19	19

Matériel de suture

FIG. 3*. Tenue de la première demi-clé.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.



	V incolore	VP incolore	V colorée	VP colorée
Mauvais	1	0	0	1
Acceptable	2	0	0	0
Bon	16	19	19	18

Matériel de suture

FIG. 4*. Sécurité du nœud.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.

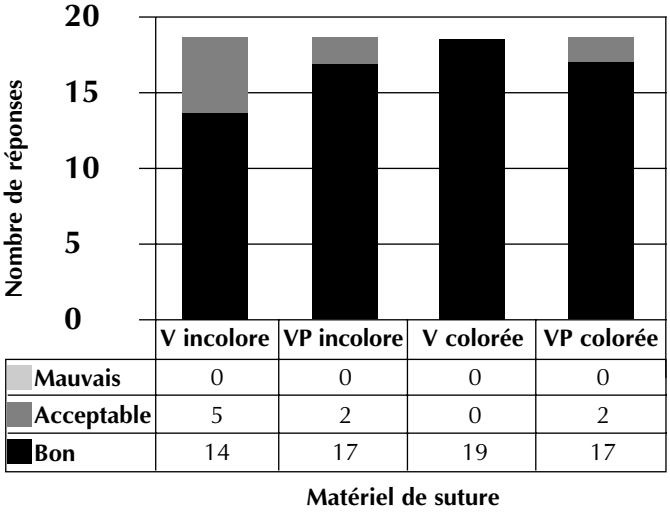


***FIG. 5**. Maniablité chirurgicale.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.

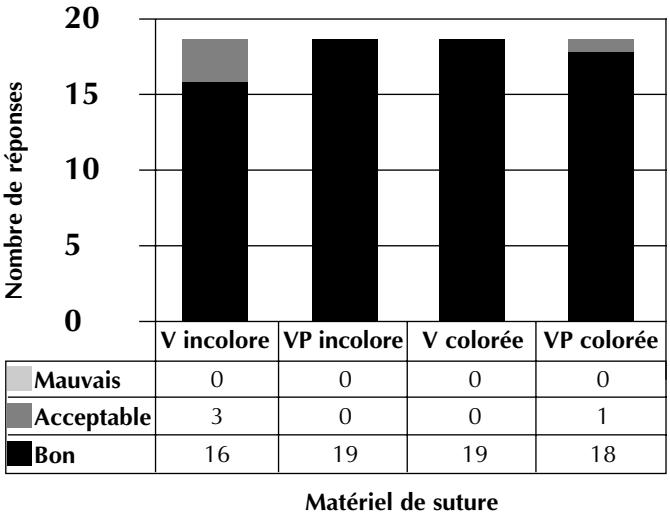


***FIG. 6**. Évaluation globale.*
Les chirurgiens évaluaient cette caractéristique en utilisant les sutures sous forme colorées et incolores. Les scores de la suture en polyglactine 910 et de la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan ont été identiques et notés comme bons ou acceptable la plupart du temps. V, suture témoin (en polyglactine 910) ; VP, nouvelle suture (en polyglactine 910 enduite de triclosan). Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents.

qu'il s'agisse de la glisse intra-tissulaire, de la tenue de la première demi-clé, de la facilité de glisse lors de la confection des nœuds, de la solidité et de la maniabilité chirurgicale. En outre, les chirurgiens n'ont pu distinguer de façon fiable les caractéristiques de maniabilité de chacune des sutures.

Le Mood Median Test a donné une valeur de *P* supérieure à 0,05 pour toutes les caractéristiques évaluées. En utilisant un intervalle de confiance à 95 %, il est possible de conclure à l'absence de différence significative entre les résultats médians obtenus avec la suture enduite de triclosan et avec la suture témoin. La seule exception concerne la facilité de glisse lors de la confection des nœuds, pour laquelle quelques observations ont donné des résultats inférieurs à la valeur médiane. Globalement, les résultats obtenus avec la suture enduite de triclosan et la suture témoin ont donc été pratiquement identiques (Tableaux 2–4).

Le test de Mann-Whitney a comparé les résultats obtenus pour chaque caractéristique (suture enduite de triclosan *versus* suture témoin). Comme pour l'analyse décrite ci-dessus, il est possible de conclure, avec un niveau de significativité de 0,05 qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les valeurs médianes associées au matériel évalué et les médianes de 3 mesures effectuées avec le matériel témoin (équivalence). L'analyse des intervalles de confiance à 95 % montre également l'absence de différence statistiquement significative entre les médianes calculées avec le fil de suture en polyglactine 910 enduit de triclosan et le fil de suture en polyglactine 910 sans triclosan.

La recherche des différences éventuelles de maniabilité entre les sutures colorées et incolores a fait appel à nouveau au Mood Median Test et au test de Mann-Whitney. Là encore, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence, sauf pour la maniabilité chirurgicale. Une analyse détaillée a montré que les différences significatives étaient dues à une plus grande fréquence de la réponse "acceptable" avec les échantillons témoins incolores qu'avec toutes les autres combinaisons possibles de type et de préparation des sutures. Selon les résultats des tests, la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan était en fait associée à une meilleure maniabilité chirurgicale. Concernant la facilité de glisse lors de

TABLEAU 2
Analyse statistique : évaluation par les Chirurgiens

	Mood median test					
	VP versus V			*Coloré versus incolore*		
Caractéristique	*Valeur de P*	*c2*	*Conclusion*	*Valeur de P*	*c2*	*Conclusion*
Glisse intra-tissulaire	0,783	0,08	Equivalent	0,783	0,08	Equivalent
Tenue de la première demi-clé	0,200	1,65	Equivalent	0,442	0,59	Equivalent
Facilité de glisse	N / A	N / A	Equivalent	N / A	N / A	Equivalent
Sécurité du nœud	0,304	1,06	Equivalent	0,304	1,06	Equivalent
Maniabilité chirurgicale	0,455	0,56	Equivalent	0,025	5,03	VP meilleur*

**La suture en polyglactine 910 enduit de triclosan, colorée ou incolore, a été meilleure que la suture polyglactine 910 sans triclosan.*
VP : suture en polyglactine 910 enduit de triclosan ; V : suture en polyglactine 910 ; N / A : non applicable (trop d'observations étaient inférieures à la valeur médiane).

TABLEAU 3

Statistiques descriptives : évaluation par les Chirurgiens

Caractéristique	*N*	*Médiane*	*Valeurs extrêmes*
Glisse intra-tissulaire	76	3,0000	2,00 à 3,00
Tenue de la première demi-clé	76	3,0000	1,00 à 3,00
Facilité de glisse	76	3,0000	2,00 à 3,00
Sécurité du nœud	76	3,0000	1,00 à 3,00
Maniabilité chirurgicale	76	3,0000	2,00 à 3,00

L'échelle utilisée pour définir les caractéristiques était la suivante : 1 = mauvais ; 2 = acceptable ; 3 = bon.

la confection des nœuds, trop peu de valeurs étaient inférieures à la médiane pour que l'analyse statistique puisse être effectuée. Cela indique que les résultats ont été en réalité pratiquement identiques avec la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan et la suture en polyglactine 910 sans triclosan.

Les données collectées et les analyses effectuées montrent l'absence de différence significative entre la suture en en polyglactine 910 enduite de triclosan et la suture classique en polyglactine 910 sans triclosan. Plus précisément, la suture enduite de triclosan ne diffère pas de la suture sans triclosan en termes de glisse intra-tissulaire, tenue de la première demi-clé, facilité de glisse lors de la confection des nœuds, et sécurité des nœuds. Dans cette étude, la suture enduite de triclosan a semblé offrir une meilleure maniabilité chirurgicale que la suture incolore sans triclosan.

Caractérisation du produit : facilité de glisse et maniabilité

Les résultats subjectifs concernant la maniabilité sont indiqués dans la Figure 7. Pour les deux diamètres de suture évalués sous forme colorée ou incolore, l'appréciation subjective de la facilité de glisse et de la maniabilité de la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan et de la suture actuellement commercialisée en polyglactine 910 a donné des résultats essentiellement comparables.

Les analyses ayant donné une valeur de *P* supérieure à 0,05 pour toutes les caractéristiques évaluées, il est impossible de rejeter l'hypothèse nulle (Tableau 5). Il peut donc être conclu qu' au seuil de significativité de 0,05, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les valeurs médianes calculées pour le matériel évalué et la médiane de trois valeurs témoins (équivalence).

Caractéristiques physiques : résistance à la rupture

Les données représentées dans les Figures 8 et 9 montrent que la RR est la même entre la nouvelle suture (au triclosan) et la suture actuelle (sans triclosan). Ces données étaient prévisibles puisque les informations contenues dans l'emballage indiquent une RR de 75 % à 14 jours, de 50 % à 21 jours et de 25 % à 28 jours [20]. L'analyse statistique est indiquée dans les Tableaux 6 et 7.

Caractéristiques physiques : taux de résorption

La réaction tissulaire provoquée par la suture enduite de triclosan, généralement minime à légère, a été comparable à celle induite par la suture actuelle en polyglactine 910. L'étude histomorphologique a montré une cicatrisation identique avec les deux sutures. En outre, leur profil de résorption a été comparable, c'est-à-dire que les deux sutures ont été considérées comme pratiquement résorbées 70 jours après l'implantation. L'absence de tout effet du triclosan sur le profil de résorption de la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan de diamètre 2-0 a été considérée comme représentative de l'effet de cet antiseptique sur toutes les sutures de ce type, indépendamment de leur diamètre.

TABLEAU 4

Intervalles de confiance du test des rangs de Wilcoxon : évaluation par les Chirurgiens

Caractéristique	N	Mediane éstimée	Niveau de confiance	Intervalle de confiance
Glisse intra-tissulaire				
VP	38	3,000	95,0	2,500 ; 3,000
V	38	3,000	95,0	2,500 ; 3,000
Tenue de la première demi-clé				
VP	38	3,000	95,0	2,500 ; 3,000
V	38	2,500	95,0	2,500 ; 3,000
Facilité de glisse				
VP	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000
V	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000
Sécurité du nœud				
VP	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000
V	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000
Maniabilité chirurgicale				
VP	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000
V	38	3,000	95,0	3,000 ; 3,000

L'échelle utilisée pour définir les caractéristiques était la suivante : 1 = mauvais ; 2 = acceptable ; 3 = bon.

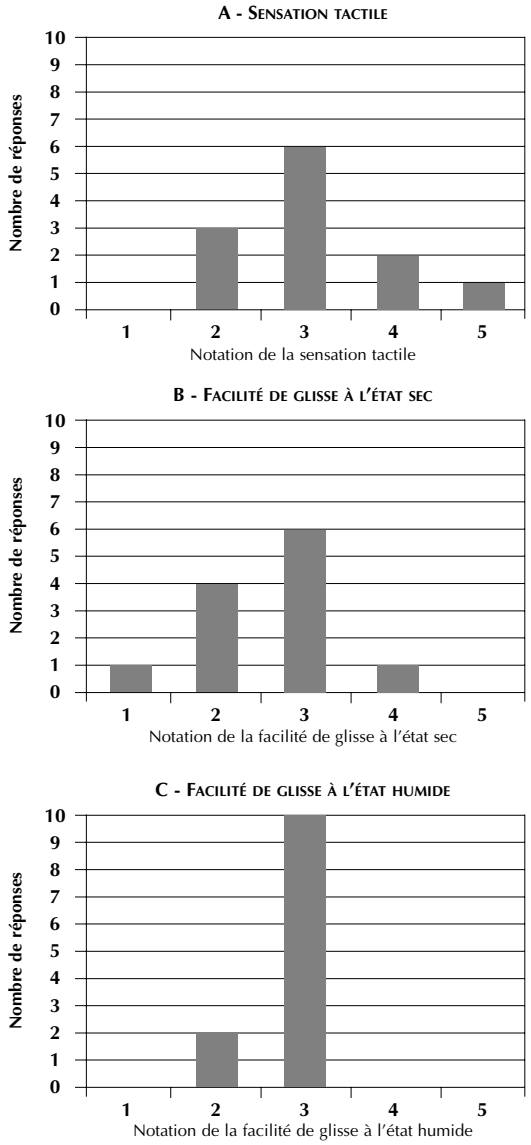


FIG. 7.
Histogrammes représentant la maniabilité et la facilité de glisse. L'échelle d'évaluation permettait de comparer la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan à la suture en polyglactine 910 témoin (sans triclosan) selon la notation suivante : 1, nettement meilleure ; 2, légèrement meilleure ; 3, équivalente ; 4, légèrement moins bonne et 5, nettement moins bonne. Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents. (A) Sensation tactile. (B) Facilité de glisse à l'état sec. (C) Facilité de glisse à l'état humide.

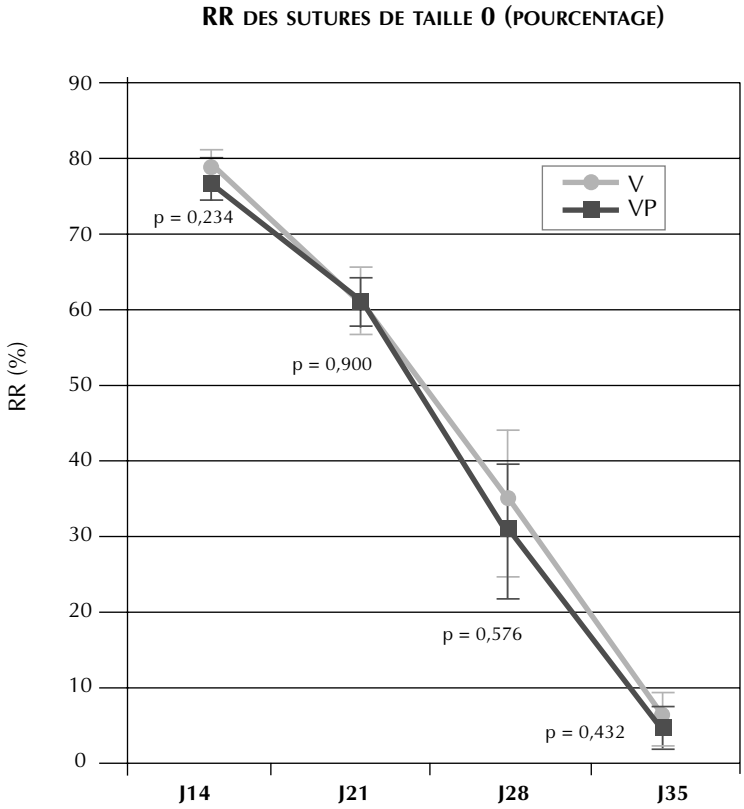


FIG. 8. *Résistance à la rupture des sutures de taille 0. Les sutures colorées et incolores ont été explantées et leur résistance à la rupture a été évaluée 14, 21, 38 et 35 jours après l'implantation. VP, suture en polyglactine 910 enduite de triclosan) ; V, suture en polyglactine 910. Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents. Les valeurs sont des moyennes ± écart type (ET).*

DISCUSSION

Les propriétés recherchées des sutures résorbables sont des qualités tactiles favorables (maniabilité), une bonne sécurité des nœuds réalisés et une forte résistance à la traction, ainsi qu'une bonne compatibilité tissulaire (absence d'antigénicité et d'inflammation tissulaire) [21]. Introduite en 1974, la suture en polyglactine 910 enrobée est composée d'un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique, enduit d'acide polyglactique et de stéarate de calcium. Cette enduction lubrifiante lui confère "une maniabilité et une facilité de ligature inégalées" [22]. Comme le traitement physique ou chimique des

TABLEAU 5

Résultats statistiques : sensation tactile et facilité de glisse de la suture en polyglactine 910 enduit de triclostan

Taille et tests de la suture	*N*	*P* (tests des rangs de Wilcoxon)	*P* (test des signes)
Taille 0			
Sensation tactile	6	0,371	0,500
Glisse, état humide	6	0,181	0,250
Glisse, état sec	6	1,0	1,0
Taille 2-0			
Sensation tactile	6	0,361	0,625
Glisse, état humide	6	0,593	1,0
Glisse, état sec	6	1,0	1,0
Taille 0 et 2-0 combinée			
Sensation tactile	12	0,834	1,0
Glisse, état humide	12	0,142	0,219
Glisse, état sec	12	0,371	0,500

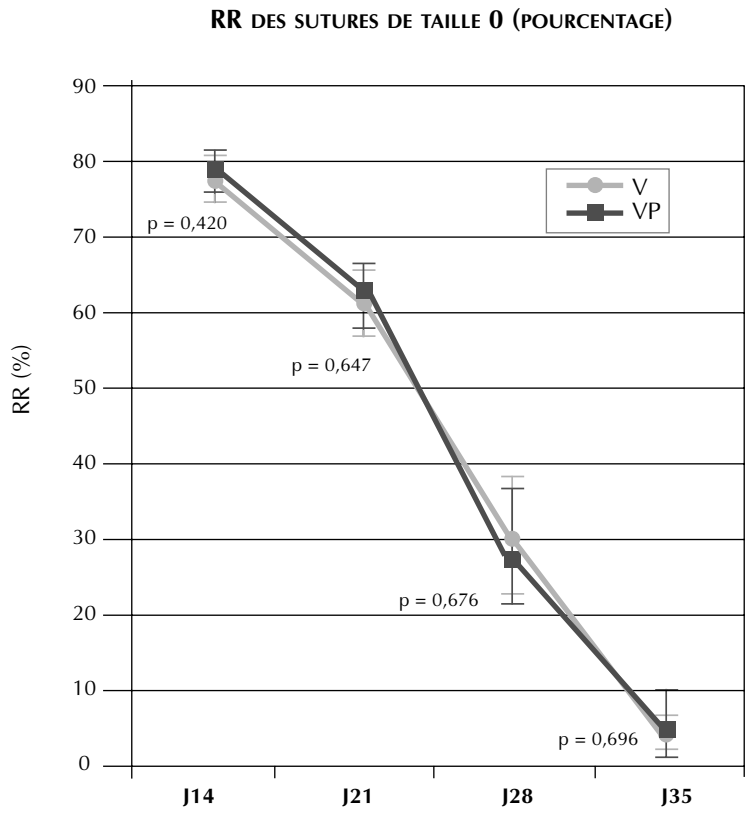


FIG. 9. *Résistance à la rupture des sutures de taille 2-0.*
Les sutures colorées et incolores ont été explantées et leur résistance à la rupture a été évaluée 14, 21, 38 et 35 jours après l'implantation. VP, suture en polyglactine 910 enduite de triclosan) ; V, suture en polyglactine 910. Tous les échantillons de fil de suture provenaient de lots différents. Les valeurs sont des moyennes ± écart type (ET).

sutures peut altérer leur maniabilité et leurs propriétés physiques [2–7], la nouvelle version de suture en polyglactine 910 enduite de triclosan a été soigneusement évaluée pour vérifier la continuité de ses performances avec celles de la suture en polyglactine 910 classique.

La maniabilité des deux sutures a été évaluée à l'aide d'une planche à nœuds et d'une technique classique. Cette technique d'utilisation très facile sert depuis de nombreuses années à assurer le contrôle de qualité des sutures. La confection des nœuds peut être affectée par de nombreux facteurs (nature et diamètre de la suture, type de nœud, qualité des tissus, entraînement du chirurgien et instruments utilisés pour réaliser la suture). Le test ne visait donc pas une véritable "simulation", mais plutôt une évaluation critique du matériel de suture. Les techniciens opérateurs ne portaient pas de gants, ce qui leur permettait d'apprécier les qualités tactiles des matériels évalués. Ils devaient d'abord rouler le fil entre les doigts pour

TABLEAU 6
Résultats statistiques : résistance à la rupture de taille 0

					IC 95% des limites de la moyenne		
Jours après implantation	*Suture*	*N*	*Moyenne*	*Coefficient de variation*	*Limite inférieure*	*Limite supérieure*	*Valeur de P**
14	VP	5	79,4	1,45	77,54	81,15	
	V	7	78,0	2,01	76,18	79,89	0,243
21	VP	5	60,5	3,23	56,46	64,47	
	V	7	60,3	2,48	57,96	62,55	0,900
28	VP	5	33,7	9,34	22,14	45,33	
	V	7	30,7	8,90	22,42	38,89	0,576
35	VP	5	5,4	3,24	1,36	9,41	
	V	7	4,1	2,31	1,94	6,21	0,432

** La valeur de P était calculée par un test t bilatéral évaluant l'hypothèse nulle, H0 (absence de différence entre les RR moyennes de la suture en polyglactine 910 enduite de triclosan et de la suture en polyglactine 910) contre l'hypothèse alternative, H1 (existence d'une différence entre les RR moyennes de la suture enduite de triclosan et de la suture témoin).*
VP : suture en polyglactine 910 enduite de triclosan ; V : suture en polyglactine 910. Chaque N représente la moyenne de 8 données collectées lors de chaque temps d'évaluation.

rechercher une éventuelle variation ou irrégularité, ce qui peut donner une indication de la facilité de passage du fil de suture dans les tissus.

La suture était ensuite nouée sur une planche à nœuds comportant un tube chirurgical tendu entre deux points d'ancrage. Cette technique permet à l'opérateur d'avoir la même "sensation" que lors de la fermeture de tissus. Les sutures étaient nouées à l'état sec ou humide, correspondant aux deux conditions typiques rencontrées en chirurgie. Les opérateurs étaient entraînés à la détection de petites modifications de la surface des fils de suture qui passeraient probablement inaperçues (selon la situation) lors d'une intervention chirurgicale réelle. Ce test est utilisé depuis longtemps pour détecter les modifications minimes des matériels de suture et de leurs revêtements. Si l'on compare les deux types d'évaluation de cette étude, les résultats du test effectué sur la planche à nœuds et ceux rapportés par le panel de chirurgiens ont été équivalents ; dans quelques cas, le technicien a évalué la facilité de glisse lors de la confection des nœuds de façon plus critique que les chirurgiens (données internes, Ethicon Inc.).

L'analyse des données de maniabilité et de facilité de glisse lors de la confection des nœuds n'a révélé aucune différence statistiquement significative ; les valeurs de *P* calculées avec les tests statistiques utilisés n'ont jamais été inférieures à a = 0,05. La suture en polyglactine 910 enduite de triclosan ne semble donc présenter aucune différence par rapport à la suture en polyglactine 910 classique en termes de sensation tactile, d'utilisation à l'état sec ou d'utilisation à l'état humide.

La résistance à la rupture a été évaluée pour vérifier la résistance de la suture après différents délais suivant l'implantation. Immédiatement après la fermeture de la plaie, la structure de la suture doit être conservée à 100 % pour que les tissus restent rapprochés. Avec le temps, les tissus commencent à cicatriser, la plaie acquiert une résistance accrue et demande moins à être renforcée par la suture. Ce processus de résistance réciproque se poursuit jusqu'à cicatrisation complète, la suture n'étant plus alors nécessaire au maintien de l'intégrité structurelle de la plaie. La RR d'une suture peut être conçue pour obtenir une résistance optimale, assurer un renforcement optimal de la plaie lorsque cela est nécessaire et un soutien réduit lorsque cela ne l'est plus.

Le profil de résorption est une caractéristique importante des sutures. Le taux de résorption indique le temps nécessaire pour que la suture soit résorbée par l'organisme. La suture doit rester intacte assez longtemps pour renforcer suffisamment la plaie jusqu'à ce qu'elle soit cicatrisée. Il est toutefois préférable que la suture soit totalement résorbée une fois que la plaie est cicatrisée.

CONCLUSION

La comparaison de sutures en polyglactine 910 enduites de triclosan et de sutures en polyglactine 910 (sans triclosan) a montré qu'elles étaient indiscernables, si l'on en juge par l'évaluation de leurs performances par des chirurgiens, l'évaluation de leur maniabilité et de la facilité de glisse lors de la confection des nœuds par des techniciens et les données concernant le maintien de leur résistance à la rupture et leurs taux de résorption. Les similarités entre les deux types de sutures se sont révélées indépendantes de leurs diamètres et de la présence ou de l'absence de colorant. Notre conclusion est que, selon les tests et les évaluations pratiquées, l'addition de triclosan ne modifie pas les performances des sutures en polyglactine 910.

RÉFÉRENCES

1. *Burg KJL, Shalaby SW. Absorbable materials and pertinent devices. In: von Recum, ed. Handbook of biomaterials evaluation. Philadelphia, PA: Taylor & Francis, 1998:99-114.*
2. *Chu CC. Classification and general characteristics of suture materials. In: Chu CC, von Fraunhofer JA, Greisler HP, eds. Wound closure biomaterials and devices. New York: CRC Press, 1997:39-64.*
3. *Kawai T, Matsuda T, Yoshimoto M. Coated sutures exhibit improved knot security. US Patent 4,983,180. Japan Medical Supply, 1991.*
4. *Meisser KA, Rhum JD. Caprolactone polymers for suture coating. US Patent 4,624,256. Pfizer Hospital Products Group, Inc, 1986.*
5. *Bezwada RS, Hunter AW, Ahalaby SW. Copolymers of caprolactone, glucolide and glycolic acid for suture coatings. US Patent 4,994, 074, Ethicon, Inc, 1991.*
6. *Wang DW, Caset DJ, Lehmann LT. Surgical suture coating. US Patent 4,705,820, American Cyanamid, 1987.*
7. *Hermann JB. Tensile strength and knot security of surgical suture materials. Am Surg 1971;37:209-217.*
8. *An YH, Friedman RJ, Draughn RA, et al. Bacterial adhesion and prosthetic infection. In: Wise DL, ed. Human biomaterial applications. Totowa, NJ: Humana Press, 1996:19-57.*
9. *Hernandez-Richter T, Schardey HM, Lohlein F, et al. The prevention and treatment of vascular graft infection with a triclosan (Irgasan)-bonded Dacron graft: an experimental study in the pig. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;20:413-418.*
10. *Bamber AI, Neal TJ. An assessment of triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. J Hosp infect 1988;41:107-109.*
11. *Zafar AB, Butler RC, Reese DJ, et al. Use of 0.3% triclosan (Bacti-Stat) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal nursery. Am J Infect Control 1995;23:200-208.*
12. *Webster J, Faoagali JL, Cartwright D. Elimination of methicilin-resistant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. J Paediatr Child Health 1994;30:59-64.*
13. *Jones CL, Ritchie JA, Marsh PD, et al. The effect of long-term use of a dentifrice containing zinc citrate and a non-ionic agent on the oral flora. J Dent Res 1988;67:46-50.*
14. *Jones RD, Jampani HB, Newman JL, et al. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. Am J Infect Control 2000;28:184-196.*
15. *CFR (Code of Federal Regulations), Title 9; Parts 1, 2, and 3 (Docket No. 89-130). Federal Register. Vol. 54, No. 168, August 31, 1989, and 9CFR Part 3 (Docket No. 90-218). Federal Register. Vol. 56, No. 32, February 15, 1991.*
16. *Committee on the Care and Use of Laboratory Animals, Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publ. No. 86-23. Bethesda, Maryland: Public Health Services, U.S. Department of Health and Human Services, 1985.*
17. *Biological Evaluation of Medical Devices-Part 6: Tests for local effects after implantation. Geneva: International*

Organization for Standardization, 1995.
18. Wallin RF, Upman PJ. A practical guide to ISO 10993-6: implant effects. Med Device Diagn Industry, August 1998.
19. The Official Compendium of Standards, USP 24, NF 19,
US Pharmacopeia and National Formulary. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 1999: 1997-1999.
20. Coated VICRYL (polyglactin 910) suture. Product information. Somerville, NJ: Ethicon Inc., 1999.
21. La Bagnara J. A review of absorbable suture materials in head and neck surgery and introduction of Monocryl: a new absorbable suture. ENT Ear Nose Throat J 1995;74:409-415.
22. Hirko MK, Lin PH, Greiser HP, et al. Biological properties of suture materials. In: Chu CC, von Fraunhofer JA, Greisler HP, eds. Wound closure biomaterials and devices. New York: CRC Press, 1997:237-287.

CORRESPONDANCE :

Howard Scalzo, MS
Ethicon, Inc.
Route 22 West
P.O. Box 151
Somerville, NJ 08878,
États-Unis

E-mail : hscalzo@ethus.jnj.com

- QUESTIONS / REPONSES -

1. A quelle classe d'antiseptique appartient le triclosan ?

Le triclosan est un antiseptique à spectre large, appartenant à la famille des dérivés phénoliques.

2. Quels sont les rôles de l'IRGACARE MP* et du triclosan dans la suture VICRYL* Plus ?

IRGACARE MP* est le nom commercial du triclosan. Il est fabriqué par les laboratoires Ciba (USA). Le triclosan est utilisé en toute sécurité depuis plus de 30 ans dans les produits d'hygiène corporelle.

IRGACARE MP* est un antiseptique hautement purifié, répondant aux spécifications du triclosan de la Pharmacopée américaine (USP). L'optimisation du procédé de fabrication et des étapes de purification a permis de réduire le taux des dérivés intermédiaires à un niveau négligeable.

IRGACARE MP* a démontré son efficacité contre les micro-organismes les plus fréquemment rencontrés dans les infections sur site opératoire : *S. aureus*, *S. epidermidis*, SAMR et SEMR (Rothenburger, Spangler 2002). Il prévient la colonisation bactérienne de la suture VICRYL* Plus.

3. Comment le triclosan est-il absorbé dans l'organisme ?

Le triclosan diffuse dans l'organisme et est absorbé par la circulation sanguine. Il se distribue sous forme glucuroconjuguée ou sulfoconjuguée. Il est métabolisé par le foie et est éliminé par voies rénale et fécale.

4. Peut-on utiliser VICRYL* Plus en cas d'allaitement ?

Des études cliniques ont montré que le taux d'absorption du triclosan contenu dans VICRYL* Plus est largement inférieur à une absorption à partir des produits d'hygiène corporelle (dentifrice, bains de bouche). Le triclosan est utilisé en toute sécurité depuis plus de 30 ans dans l'antisepsie.
Les très faibles niveaux d'exposition au triclosan permettent de penser que cet antiseptique peut être utilisé en cas d'allaitement.

5. Quelle est la concentration de triclosan dans la suture VICRYL* Plus ? Cette concentration est-elle suffisante pour inhiber les staphylocoques ?

La suture VICRYL* Plus contient une concentration de triclosan inférieure à 150 µg/m, soit une concentration minimale individuelle comprise entre 55 et 106 ppm et une concentration maximale moyenne comprise entre 880 et 5350 ppm, en fonction des décimales.
La concentration de triclosan dans la suture VICRYL* Plus est largement supérieure à la CMI de *S. aureus*.

6. Le triclosan constitue-t-il un traitement de surface ou est-il interne à la suture VICRYL* Plus ?

Le traitement fait partie de l'un des composants de l'enduction de surface de VICRYL* Plus. Les autres constituants de surface sont un mélange, à parties égales, de copolymère d'acide polyglycolique et d'acide polylactique (polyglactine 370) et de stéarate de calcium.

7. L'aiguille est-elle enduite de triclosan ?

Non, seul le fil de suture est enduit de triclosan.

8. Quelle est la zone d'inhibition de VICRYL* Plus pour *S. aureus*, *S. epidermidis*, SAMR et SEMR ?

L'activité antibactérienne de VICRYL* Plus est mise en évidence par une zone d'inhibition comprise entre 10 et 20 mm *in vitro*.

9. Le mode stérilisation de la suture VICRYL* Plus influence-t-il l'efficacité du triclosan ?

Le fil de suture VICRYL* Plus est livré stérile. Il est stérilisé à l'oxyde d'éthylène, conformément à la norme EN 550 « Validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène ».

Des contrôles sont réalisés sur le produit fini, dont la détermination de la concentration individuelle et moyenne de triclosan.

10. Pendant combien de temps dure l'efficacité de l'IRGACARE MP* ?

Après métabolisation du traitement de surface comprenant le triclosan, la demi-vie est comprise entre 10 et 13 heures. L'efficacité du triclosan est concentration-dépendante. Cependant, les résultats *in vitro* indiquent une efficacité de 48 heures.

11. La suture VICRYL* Plus ne risque-t-elle pas « d'étouffer » l'infection pendant la durée d'efficacité du triclosan, avec un risque de surinfection par la suite ?

La durée d'efficacité du triclosan (48 heures) est tout à fait adaptée au regard de la durée de l'antibioprophylaxie qui doit être limitée à 24 heures après l'intervention chirurgicale. En effet, le maintien d'un traitement antiseptique ou antibiotique au-delà de 24 heures augmente le risque de surinfection à germes multirésistants (Pilly)

12. Quelles sont les indications de VICRYL* Plus ?

Les fils VICRYL* Plus sont destinés à la coaptation et/ou la ligature des tissus mous en général, y compris en microchirurgie vasculaire sur des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 2 mm.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des fils VICRYL* Plus en chirurgie cardio-vasculaire, en chirurgie ophtalmologique et en neurochirurgie.

13. Quels sont les contre-indications à l'utilisation de VICRYL* Plus ?

Le fil VICRYL* Plus, résorbable, ne doit pas être employé pour la coaptation des berges susceptibles d'être soumises à une traction importante.

Le fil VICRYL* Plus ne doit pas être employé chez les patients présentant des réactions allergiques connues au triclosan.

14. Quels sont les effets indésirables de l'IRGACARE MP* ? Y a-t-il des allergies au triclosan ?

L'IRGACARE MP* est conforme aux spécifications de la Pharmacopée américaine (USP). La concentration de triclosan sur un fil de suture est inférieure à 150 µg/m. (Barbolt 2002). Cette concentration est 29 fois moindre que la concentration de triclosan contenue dans les produits domestiques, procurant ainsi une grande marge de sécurité. De plus, le triclosan est utilisé en toute sécurité depuis plus de 30 ans. L'innocuité de l'antiseptique a été réévaluée en vue de son utilisation dans VICRYL* Plus. Les résultats des études de biocompatibilité montrent que le VICRYL* enduit de triclosan n'est pas cytotoxique, est non irritant et apyrogène.

15. La suture VICRYL* Plus possède-t-elle les mêmes performances que la suture VICRYL* déjà commercialisée ?

La suture antibactérienne VICRYL* Plus possède les mêmes caractéristiques physiques et les mêmes performances que la suture VICRYL*. De nombreuses études ont été réalisées pour quantifier les performances de chacune de sutures.

La comparaison entre VICRYL* et VICRYL* Plus a montré que ces deux sutures étaient indiscernables, au regard de la glisse intra-tissulaire, de la tenue de la première demi-clé, de la facilité de la glisse lors de la confection des nœuds, de la sécurité au nœud, de la maniabilité et l'appréciation générale. De plus, aucune différence significative

entre les deux sutures n'a été observée au niveau de la résistance résiduelle à 7, 14, 28 et 35 jours. VICRYL* et VICRYL* Plus sont résorbées environ 70 jours après implantation (Storch, Scalzo 2002).

16. Que se passe-t-il si le chirurgien effectue plusieurs passages intra-tissulaires avec le même fil de suture ?

L'activité antibactérienne de la suture VICRYL* Plus a été démontrée sur un modèle porcin, après 5 à 10 passages du même fil de suture à travers le tissu sous-cutanée, par la présence de zones d'inhibition à *S. aureus* et *S. epidermidis* (Rothenburger 2002)

17. Le triclosan est-il actif en milieu liquide ?

Le triclosan se présente sous une poudre cristalline, peu soluble dans l'eau. Il est ajouté à la suture VICRYL* Plus en tant que traitement de surface.
Des études ont été réalisées en immergeant pendant 24 heures et 7 jours la suture VICRYL* Plus dans une solution aqueuse. Les auteurs ont montré que la suture préalablement immergée conserve ses propriétés antibactériennes. (Rothenburger, Spangler 2002).

18. Quelles sont les causes des infections post-opératoires ? Comment la suture antibactérienne VICRYL* Plus agit-elle pour prévenir l'infection ?

Il est souvent dit, à tort, que les implants chirurgicaux, tels que les sutures, provoque des infections post-opératoires. Toutefois, les implants ne sont pas responsables des infections. Pour générer une infection, les bactéries doivent coloniser l'implant. Puis, elles migrent vers les tissus environnants par l'intermédiaire du dispositif médical. Ces bactéries ne sont généralement pas sensibles aux antibiotiques, ni aux défenses immunitaires, dans la mesure où elles sont capables de former un glycocalyx.

Les sutures sont stériles au moment de leur implantation dans l'organisme. Il suffit que quelques bactéries adhèrent au dispositif pour engendrer la colonisation de la suture et une infection. En effet, les implants abaissent le seuil de la densité bactérienne nécessaire à l'induction d'une infection sur site opératoire.
La suture VICRYL* Plus prévient ainsi la colonisation bactérienne en inhibant la croissance bactérienne à la source (Rothenburger, Spangler 2002).

19. Des études cliniques ont-elles été réalisées ?

A ce jour, aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'homme. Cependant, des études chez l'animal ont démontré la sécurité pré-clinique et l'efficacité de la suture VICRYL* Plus. Les résultats in vivo ont montré que VICRYL* Plus est aussi efficace que VICRYL* au regard de la cicatrisation des plaies (Storch, Perry 2002) et des performances (Storch, Scalzo 2002).

20. Un antiseptique est utilisé normalement en externe. N'y a-t-il aucun problème à l'utiliser en interne ?

Le triclosan a fait l'objet d'études de biocompatibilité, conformément aux normes 10993 « Evaluation biologique des dispositifs médicaux ». Les résultats de ces études ont montré que le triclosan est biocompatible.

21. Quelles sont les incompatibilités du triclosan ?

Le triclosan est instable avec les produits chlorés et moyennement stable en présence de dérivés oxydants. Il est très soluble dans les solvants organiques.
Par conséquent, le contact de la suture VICRYL* Plus avec des produits contenant des dérivés chlorés ou oxydants, ou des solvants organiques diminue l'efficacité du VICRYL* Plus, par diminution de la concentration en triclosan sur la suture.
Néanmoins aucune interaction n'a été démontrée avec la Bétadine® (Stephen Rothenburger, 2003)

22. Quelle est la durée de conservation de VICRYL* Plus ?

La durée de péremption de VICRYL* Plus est de 24 mois.

La notice indique les conditions de conservations recommandées :
- température inférieure à 25 °C, à l'abri de la chaleur directe et de l'humidité.
- ne pas utiliser après la date de péremption.

23. Le triclosan a-t-il été mis en contact avec des bactéries pouvant être isolées sur site opératoire ?

Plus de 60 % des infections sur site opératoire sont localisées au niveau de l'incision chirurgicale (Mangram 1999). Les micro-organsimes les plus fréquemment rencontrés sont *S. aureus*, *S. epidermidis*, SAMR et SEMR (Rothenburger 2002 ; Mangram 1999 ; Brun-Buisson 2000). Des études ont démontré que le triclosan inhibe la croissance de ces bactéries, qui sont retrouvées quasi-systématiquement au niveau de tous les organes.
Par ailleurs, le triclosan est un antiseptique de spectre large, particulièrement actif sur les bactéries Gram positif.

24. Le triclosan ne risque-t-il pas de modifier la flore au niveau de la plaie ?

Les antiseptiques peuvent modifier la flore bactérienne lors d'une utilisation au long cours. Dans l'indication présente, le triclosan est utilisée de façon ponctuelle au cours d'une incision chirurgicale pour prévenir le colonisation bactérienne de la suture. Il est donc improbable que le triclosan modifie la flore au niveau de la plaie.

- BIBLIOGRAPHIE -

1. Barbolt TA. Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan). Surg Infect (Larchmt). 2002;3 Suppl 1:S45-53. Review.

2. Beumer R, Bloomfield SF, Exner M, Fara GM, Nath KJ, Scott E. Microbial resistance anc biocides : a review by the International Scientific Forum on Home Hygiene (IFH). Sept. 2000. http://www.ifh-homehygiene.org/2public/antresfinal.pdf

3. Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. Am J Infect Control. 1996 Jun;24(3):209-18.

4. Brun-Buisson. Les infections nosocomiales : bilan et perspectives. Médecine/Sciences 2000 ; 16 : 892-9

5. Chu CC, Williams DF. Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. A possible link to wound infection. Am J Surg. 1984 Feb;147(2):197-204.

6. Ciba-Geigy. Données internes 1981

7. Cookson BD, Farrelly H, Stapleton P, Garvey RP, Price MR. Transferable resistance to triclosan in MRSA. Lancet. 1991 Jun 22;337(8756):1548-9.

8. Fan F, Yan K, Wallis NG, Reed S, Moore TD, Rittenhouse SF, DeWolf WE Jr, Huang J, McDevitt D, Miller WH, Seefeld MA, Newlander KA, Jakas DR, Head MS, Payne DJ. Defining and combating the mechanisms of triclosan resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Nov;46(11):3343-7.

9. Gilbert P, McBain AJ. Literature-based evaluation of the potential risks associated with impregnation of medical devices and implants with triclosan. Surg Infect (Larchmt). 2002;3 Suppl 1:S55-63.

10. Heath RJ, Rubin JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. J Biol Chem. 1999 Apr 16;274(16):11110-4.

11. Jones KJ, Fink-Gremmels J, Hardy T, Hay R, Klein W, Knaap A, Vives-Rego J, White I. Report on triclosan antimicrobial resistance. European Commission. Health and Consumer Protection Directorate General. Scientific Steering Committee 27-28 June 2002

12. Katz S, Izhar M, Mirelman D. Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection. Ann Surg. 1981 Jul;194(1):35-41.

13. Levy CW, Roujeinikova A, Sedelnikova S, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, Rice DW, Rafferty JB. Molecular basis of triclosan activity. Nature. 1999 Apr 1;398(6726):383-4.

14. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 Apr;20(4):250-78

15. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis. Nature. 1998 Aug 6;394(6693):531-2.

16. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales 2002. 2M2, La Chapelle Montligeon ; 18ème ed., p532-537

17. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. Surg Infect (Larchmt). 2002;3 Suppl 1:S79-87.

18. Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. FEMS Microbiol Lett. 2001 Aug 7;202(1):1-7.

19. Storch M, Perry LC, Davidson JM, Ward JJ. A 28-day study of the effect of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) on wound healing in guinea pig linear incisional skin wounds. Surg Infect (Larchmt). 2002;3 Suppl 1:S89-98.

20. Storch M, Scalzo H, Van Lue S, Jacinto G. Physical and functional comparison of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) with Coated VICRYL* Suture (coated polyglactin 910 suture). Surg Infect (Larchmt). 2002;3 Suppl 1:S65-77.

21. Suller MT, Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in staphylococcus aureus.
J Antimicrob Chemother. 2000 Jul;46(1):11-8.

22. Rothenburger S, The Effect of Betadine* on VICRYL* Plus Antibacterial Suture in an In Vitro Zone of Inhibition Assay 2003 Oct.

Annexe I :

- ETIQUETAGE -

- BOITE -

- SACHET -

3-0
(2 Ph. Eur.)
FS-2
19 mm 3/8c
Cutting
70cm
ETHICON
Coated
VICRYL* Plus
Antibacterial / Polyglactin 910
violet braided absorbable suture
violet tressé suture résorbable
violett geflochten
chirurgisches Nahtmaterial resorbierbar
viola intrecciato sutura assorbibile
violeta trenzado sutura absorbible
violet gevlochten chirurgisch hechtmateriaal resorbeerbaar
*Trademark
VCP398
STERILE EO
0086
LOT SK8BBLM0
Manufacturer Johnson & Johnson GmbH
2005-07

Annexe II :

- NOTICE D'UTILISATION -

Notice d'utilisation

F

VICRYL* PLUS

(POLYGLACTINE 910)

FIL DE SUTURE

STERILE SYNTHETIQUE RESORBABLE

DESCRIPTION

Le fil VICRYL* PLUS est une suture chirurgicale synthétique, résorbable et stérile. Ce copolymère est composé à 90 % d'acide polyglycolique et à 10 % d'acide polylactique. Sa formule brute est $(C_2H_2O_2)_m(C_3H_4O_2)_n$.

Le fil VICRYL* PLUS tressé est enduit d'un mélange à parties égales de copolymère d'acide polyglycolique et d'acide polylactique (polyglactine 370) et de stéarate de calcium. La polyglactine 910 et la polyglactine 370, ainsi que le stéarate de calcium, sont non antigéniques et non pyrogènes; leur résorption s'accompagne d'une réaction inflammatoire légère.

Le fil VICRYL* PLUS contient du triclosan, un agent antibactérien à large spectre, dont la concentration ne dépasse pas 150 µg/m.

Le fil VICRYL* PLUS est coloré au cours de la polymérisation par l'addition de colorant violet D+C numéro 2 (index de couleur numéro 60725). Le fil de suture est également disponible incolore.

Le fil VICRYL* PLUS est disponible dans une large gamme de diamètres et de longueurs, serti sur des aiguilles en acier inoxydable de tailles et de profils différents ou non serti. L'aiguille peut être fixe ou bien auto-détachable (control release). Le sertissage sur aiguille amagnétique est disponible pour une utilisation en champ magnétique jusqu'à 1,5 tesla. Les aiguilles sont bicolores (noir/argent) et l´étiquetage indique IRM. Consulter le catalogue pour plus de renseignements.

Le fil VICRYL* PLUS est conforme à la monographie de la Pharmacopée Américaine des sutures résorbables et à la monographie de la Pharmacopée Européenne «Fils résorbables synthétiques tressés stériles» pour la plupart des décimales.

INDICATIONS

Les fils VICRYL* PLUS sont destinés à la coaptation et/ou la ligature des tissus mous en général, y compris en microchirurgie vasculaire sur des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 2 mm. Il n'existe pas de données suffisantes concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des fils VICRYL* PLUS en chirurgie cardio-vasculaire, en chirurgie ophtalmologique et en neurochirurgie.

MODE D'EMPLOI

Le choix et la mise en place de la suture sont fonction de l'état du patient, de l'expérience du chirurgien, de la technique chirurgicale retenue, ainsi que de la taille de la plaie.

MODE D'ACTION

Le fil VICRYL* PLUS entraîne initialement une faible réaction inflammatoire se traduisant par une prolifération des cellules du tissu conjonctif. La diminution progressive de la résistance à la traction, ainsi que la résorption du fil VICRYL* PLUS se font par hydrolyse entraînant une dégradation du copolymère en acides glycolique et lactique qui sont assimilés et métabolisés par l'organisme. La résorption entraîne tout d'abord une diminution de la résistance à la traction, puis une disparition du matériau. La résistance à la traction disparaît totalement dans un délai de cinq semaines après l'implantation. Le fil VICRYL* PLUS est totalement résorbé au bout de 56 à 70 jours environ.

Jours d'implantation	**Résistance résiduelle en % de la valeur initiale (environ)**
14 jours	75 %
21 jours (0.7 Ph. Eur. et supérieure)	50 %
21 jours (0.5 Ph. Eur. et inférieure)	40 %
28 jours (0.7 Ph. Eur. et supérieure)	25 %

Les études des zones d'inhibition ont montré que le fil VICRYL* PLUS inhibe la colonisation du fil par *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et leurs souches résistantes à la méticilline. La signification clinique de cette constation n'est pas connue.

CONTRE-INDICATIONS

Le fil VICRYL* PLUS, résorbable, ne doit pas être employé pour la coaptation des berges susceptibles d'être soumises à une traction importante. Le fil VICRYL* PLUS ne doit pas être employé chez les patients présentant des réactions allergiques connues au triclosan.

MISES EN GARDE / PRECAUTIONS D'EMPLOI / INTERACTIONS

L'utilisateur doit connaître les techniques chirurgicales relatives à l'utilisation de sutures résorbables avant d'utiliser le fil VICRYL* PLUS, ainsi que le risque de déhiscence de la plaie qui dépend du site opératoire et du composant de la suture. Le choix de la suture doit tenir compte des conditions *in vivo* (voir section «MODE D'ACTION»).

Comme tout corps étranger, le contact prolongé de la suture avec les milieux salins tels que les urines ou la bile peut entraîner la formation de lithiases. Dans la mesure où le fil VICRYL* PLUS est un matériau résorbable, il peut se comporter transitoirement comme un corps étranger.

Après toute intervention chirurgicale, prendre les mesures nécessaires au contrôle de la contamination de la plaie.

L'utilisation du fil VICRYL* PLUS ne remplace pas le respect des règles d'hygiène et/ou l'administration d'une antibiothérapie, le cas échéant.

Le fil VICRYL* PLUS étant résorbable, le chirurgien peut envisager d'utiliser en complément des sutures non résorbables s'il s'agit de lésions susceptibles de se trouver en tension, ou nécessitant un renfort.

Les sutures cutanées qui doivent rester en place plus de 7 jours peuvent entraîner une irritation locale. Elles seront coupées ou éliminées si nécessaire.

Dans des circonstances particulières comme en orthopédie, l'immobilisation externe des articulations peut être réalisée si le chirurgien le souhaite.

L'utilisation de fils de suture résorbables au niveau de tissus mal irrigués peut entraîner un risque de rejet et un retard de résorption de la suture. Les sutures intra-dermiques seront placées aussi profondément que possible afin de minimiser l'érythème et l'induration qui accompagnent généralement le processus de résorption.

Ne pas utiliser les fils VICRYL* PLUS chez les patients âgés, malnutris ou débilités, ou chez les patients pouvant présenter un retard de la cicatrisation.

Comme avec tous les fils de suture, une attention particulière doit être portée à la manipulation du fil. Ne pas pincer ou écraser le fil en le prenant dans une pince ou un porte-aiguilles.

Une attention particulière doit être portée à la manipulation des aiguilles. La préhension doit se faire entre le milieu et le tiers de l'aiguille à partir de la zone de sertissage. Éviter toute prise par la pointe qui entraînerait la modification des caractéristiques de pénétration de l'aiguille et toute prise par la zone de sertissage qui risquerait d'entraîner la flexion ou la rupture de l'aiguille. Ne pas modifier la forme de l'aiguille afin d'éviter de l'endommager ou de la casser. Toutes les aiguilles sauf les bicolores étiquetées IRM sont magnétisables et ne devront donc pas être utilisées en champ magnétique.

L'utilisateur doit manipuler les aiguilles avec précaution afin de ne pas se piquer. Eliminer les aiguilles usagées dans un conteneur adapté.

La garantie d'un nœud fiable est basée sur les techniques de nœud plat, de double nœud mais aussi de nœuds supplémentaires si le chirurgien l'estime nécessaire. Les nœuds supplémentaires sont particulièrement recommandés avec les monofilaments.

EFFETS INDESIRABLES

Les réactions indésirables susceptibles d'apparaître lors de l'utilisation de ce dispositif comprennent une irritation locale transitoire au niveau de la plaie, une réaction inflammatoire transitoire à corps étranger, l'apparition d'un érythème et d'une induration au cours de la résorption des sutures sous-cutanées. Comme tout corps étranger, le fil VICRYL* PLUS peut aggraver temporairement une infection existante.

STERILITE

Le fil VICRYL* PLUS est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Ne pas restériliser! Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité avant usage. Ne pas utiliser le fil VICRYL* PLUS si le protecteur de stérilité a été ouvert ou endommagé. Jeter le produit non utilisé si l'emballage a été ouvert.

CONSERVATION

Conditions de conservation recommandées: température inférieure à 25° C, à l'abri de la chaleur directe et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

SYMBOLES UTILISES SUR L'ETIQUETTE

2 = Usage unique

= A utiliser avant: année et mois

STERILE EO = Produit stérile si l'emballage n'a pas été ouvert ou endommagé. Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène

CE 0086 = Produit conforme aux exigences essentielles de la Directive Européenne 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux

LOT = Numéro du lot

= Lire attentivement la notice d'utilisation

* = Trademark

STATUS 3/04 RMC 8752215

Annexe III :

- DECLARATION DE CONFORMITE -

EC - Declaration of Conformity

We,

Johnson-Johnson International
European Logistics Centre
Lenneke Marelaan, 6
BE-1932 St-Stevens-Woluwe – Belgium

declare under our sole responsibility that the medical device

VICRYL* Plus Suture (Dyed and Undyed)

complies with the essential requirements of the Council Directive 93/42/EEC of June 14, 1993 concerning medical devices.

The conformity of this **Class III** product has been assessed according to Annex II of above Directive and received an EC Design Examination Certificate from

THE BRITISH STANDARDS INSTITUTION (BSI)

(registered as a Notified Body number **0086**)

Konformitätserklärung

Wir

Johnson-Johnson International
European Logistics Centre
Lenneke Marelaan, 6
BE-1932 St-Stevens-Woluwe – Belgium

erkären unter unserer alleinigen Verantwortung, daß das Medizinprodukt

VICRYL* Plus Nahtmaterial (Gefärbt und Ungefärbt)

den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie des Rates (93/42/EWG) über Medizinprodukte vom 14. Juni 1993 entspricht.

Die Konformitat dieses **Klasse III** Produktes wurde entsprechend Anhang II der o.g. Richtlinie nachgewiesen und durch die

THE BRITISH STANDARDS INSTITUTION (BSI)

(akkreditiert als "Benannte Stelle" unter der Nummer **0086**) zertifiziert.

Déclaration de Conformité

Nous

Johnson-Johnson International
European Logistics Centre
Lenneke Marelaan, 6
BE-1932 St-Stevens-Woluwe – Belgium

Déclarons sous notre entière responsabilité que le dispositif médical

VICRYL* Plus Suture (Coloré et Incolore)

est en conformité avec les exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 Juin 1993 relative aux dispositifs médicaux.

La conformité de ce produit de **Classe III** a été évalué conformément à l'annexe II de la présente Directive et a reçu un certificat d'Examen CE de la conception de

THE BRITISH STANDARDS INSTITUTION (BSI)

(enregistré comme organisme notifié sous le numéro **0086**)

Completed in Edinburgh on September 20th, 2004 by

Philip Newlands
European Regulatory Affairs Manager
Johnson-Johnson International

Annexe IV :

0 ***CERTIFICATION CE –***

EC Certificate

Design Examination

No. CE 73804

Issued to:

Johnson & Johnson International
c/o European Logistics Centre
6 Lenneke Marelaan
BE - 1932 St-Stevens Woluwe
Belgium

In respect of:

Vicryl Plus Suture with Triclosan

on the basis of our examination under the requirements of Council Directive 93/42/EEC, Annex II, Section 4.

For and on behalf of the British Standards Institution, a Notified Body for the above Directive (Notified Body Number 0086):

Anne Boyd, Managing Director, BSI Product Services

First Issued: **17 Sep 2004** Date: **17 Sep 2004**

Expiration Date: **16 Sep 2009**

Page: 1 of 3

Conditions of Approval
Validity of this certificate is conditional on the quality system being maintained to the requirements of the Directive

BSI Product Services

BSI Product Services
Maylands Avenue, Hemel Hempstead, Hertfordshire HP2 4SQ United Kingdom
Tel +44 (0)1442 230442 www.bsi-global.com

EC Certificate

Supplementary Information to CE 73804

Issued to:
Johnson & Johnson International
c/o European Logistics Centre

Product: Vicryl Plus

Products may vary based on the following parameters

VICRYL PLUS	
Suture Gauge Size	1.0 – 3.5 (metric)
Suture Lengths	5cm – 250cm
Needle Lengths	3.5mm – 110mm
Needle Wire Diameter	0.10mm – 1.00mm

First Issued: 17 Sep 2004
Expiration Date: 16 Sep 2009

Date: 17 Sep 2004

Page: 2 of 3

EC Certificate

Supplementary Information to CE 73804

Issued to:
Johnson & Johnson International
c/o European Logistics Centre

History of Certificate

Date	Reference Number	Action
17 September 2004	EQ10049224	Initial Issue

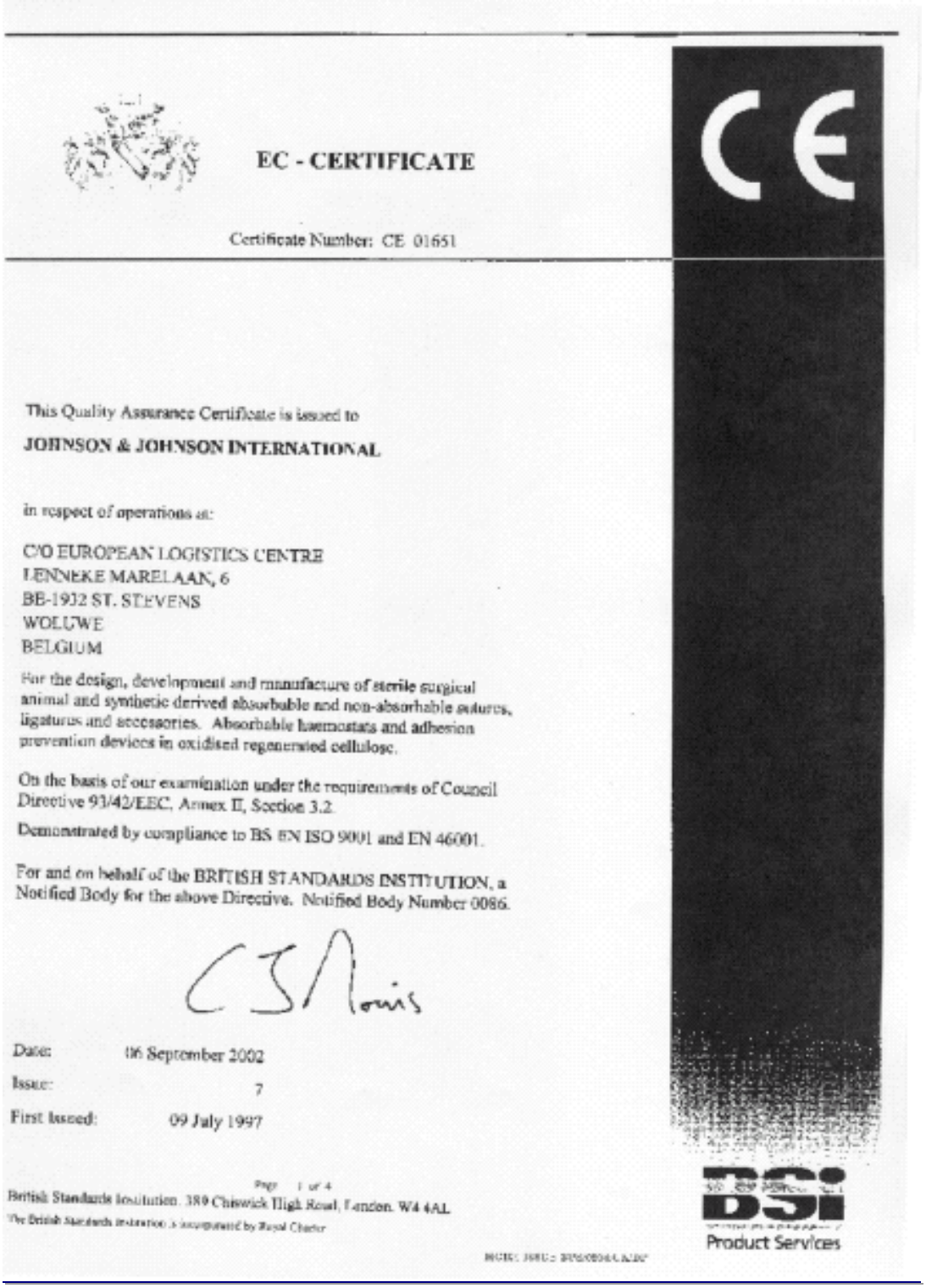
First issued: 17 Sep 2004
Expiration Date: 16 Sep 2009

Date: 17 Sep 2004

BSI Product Services
Maylands Avenue, Hemel Hempstead, Hertfordshire HP2 4SQ United Kingdom
Tel: +44 (0)1442 230442 www.bsi-global.com

Annexe IV :

- CERTIFICATION ASSURANCE QUALITE J&J Intl.-



EC - CERTIFICATE

Certificate Number: CE 01651

This Quality Assurance Certificate is issued to

JOHNSON & JOHNSON INTERNATIONAL

in respect of operations at:

C/O EUROPEAN LOGISTICS CENTRE
LENNEKE MARELAAN, 6
BE-1932 ST. STEVENS
WOLUWE
BELGIUM

For the design, development and manufacture of sterile surgical animal and synthetic derived absorbable and non-absorbable sutures, ligatures and accessories. Absorbable haemostats and adhesion prevention devices in oxidised regenerated cellulose.

On the basis of our examination under the requirements of Council Directive 93/42/EEC, Annex II, Section 3.2.

Demonstrated by compliance to BS EN ISO 9001 and EN 46001.

For and on behalf of the BRITISH STANDARDS INSTITUTION, a Notified Body for the above Directive. Notified Body Number 0086.

Date: 06 September 2002

Issue: 7

First Issued: 09 July 1997

Page 1 of 4

British Standards Institution. 389 Chiswick High Road, London. W4 4AL

The British Standards Institution is incorporated by Royal Charter

BSI Product Services

EC - CERTIFICATE

Continuation Sheet

Supplementary information for Certificate Number: CE 0163 1

Issued to

JOHNSON & JOHNSON INTERNATIONAL

For the design and manufacture and control of sterile surgical absorbable and non-absorbable sutures, ligatures and accessories at:
ETHICON S.A.S.
1, RUE CAMILLE DESMOULINS
F-92130 ISSY LES MOULINEAUX
CEDEX 9
FRANCE

ETHICON GMBH & CO KG
ROBERT KOCH STRASSE 1
D-22851 NORDERSTEDT
GERMANY

ETHICON S.A.S.
62, RUE DE LA RESISTANCE
F-28700 AUNEAU
FRANCE

For the design and manufacture of surgical needles at:
ETHICON LTD
BANKHEAD CROSSWAY SOUTH
EDINBURGH
SCOTLAND

Date: 06 September 2002

Issue: 7

First Issued: 09 July 1997

British Standards Institution, 389 Chiswick High Road, London, W4 4AL.
The British Standards Institution is incorporated by Royal Charter

BSI Product Services

EC - CERTIFICATE

Continuation Sheet

Supplementary information for Certificate Number: CE 01651

CE

For warehousing activities at:
ETHICON S.A.S.
GAROWOR
F-95821
ALLNAY SOUR BOIS
FRANCE

For the design and manufacture of sterile surgical absorbable, non-absorbable sutures, ligatures and accessories and sterile absorbable haemostats at:
ETHICON LTD
KIRKTON CAMPUS
LIVINGSTON
SCOTLAND

ETHICON LTD
PO BOX 408
BANKHEAD AVENUE
EDINBURGH
SCOTLAND
EH11 4HE

For the design and manufacturing of sterile surgical absorbable, non absorbable sutures, ligatures and accessories at:
JOHNSON & JOHNSON PRODUTOS PROFISSIONAIS LTDA.
Km 154 Rod. Pres. Dutra
01 22237-350
SAO JOSE DOS CAMPOS-SP
BRAZIL

Date: 06 September 2002

Issue: 7

First Issued: 09 July 1997

British Standards Institution, 389 Chiswick High Road, London, W4 4AL.
The British Standards Institution is incorporated by Royal Charter

BSI Product Services

EC - CERTIFICATE

Continuation Sheet

Supplementary information for Certificate Number: CE 01651

CE

Conditions of Approval:

Validity of this certificate is conditional on the quality system being maintained to the requirements of the Directive.

This approval excludes all products designed and/or manufactured by a third party on behalf of the company named on this certificate unless specifically reviewed

Date: 06 September 2002

Issue: 7

First Issued: 09 July 1997

British Standards Institution, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL

The British Standards Institution is incorporated by Royal Charter

BSI Product Services

Annexe VI :

- NORMES EUROPEENNES APPLIQUEES –

EN 550	Stérilisation des Dispositifs Médicaux : Validation et contrôle de routine de la stérilisation oxyde d'éthylène
EN 556	Dispositifs médicaux : Exigences pour les dispositifs médicaux étiquetés stériles
EN 868-1	Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés – Partie 1 : Exigences générales et méthodes d'essai
EN 980	Terminologie, symboles et information fournies avec les dispositifs médicaux
EN 1041	Terminologie, symboles et informations fournies avec les dispositifs médicaux. Informations fournies par le fabricant avec les dispositifs médicaux
ISO 14971	Management du risque (sécurité d'utilisation)
EN 10993-1	Toxicité et tolérance tissulaire du matériel (biocompatibilité)
EN 10993-5	Cytotoxicité
EN 10993-7	Polluants et résidus (Stérilisation oxyde d'éthylène)
EN 10993-10	Irritation et sensibilisation